Nationella riktlinjer för hjärtsjukvård

Vetenskapligt underlag
Bilaga

Socialstyrelsen

Denna publikation skyddas av upphovsrättslagen. Vid citat ska källan uppges.
För att återge bilder, fotografier och illustrationer krävs upphovsmannens tillstånd.

Förord

Socialstyrelsen har i detta dokument samlat det vetenskapliga underlaget för *Nationella riktlinjer för hjärtsjukvård*. De fullständiga riktlinjerna finns på www.socialstyrelsen.se/nationellariktlinjer. Socialstyrelsen har genomfört en översyn av riktlinjerna under 2018. Översynen innebar ett fåtal uppdaterade rekommendationer inom kranskärlssjukdom, klaffsjukdom och arytmi samt tre nya rekommendationer inom kranskärlssjukdom.

Socialstyrelsen vill tacka alla som med stort engagemang och expertkunnande har medverkat i arbetet med att ta fram det vetenskapliga underlaget för dessa riktlinjer.

Olivia Wigzell
Generaldirektör

Innehåll

Förord 3
Kranskärlssjukdom 6
Därför belyser vi området 6
Detta ingår i området 6
Tillstånd och åtgärder 7
Klaffsjukdom 130
Därför belyser vi området 130
Detta ingår i området 130
Tillstånd och åtgärder 131
Arytmi 187
Därför belyser vi området 187
Detta ingår i området 187
Tillstånd och åtgärder 188
Hjärtsvikt 304
Därför belyser vi området 304
Detta ingår i området 304
Tillstånd och åtgärder 305
Genetisk hjärt-kärlsjukdom och medfödda hjärtfel 391
Därför belyser vi området 391
Detta ingår i området 391
Tillstånd och åtgärder 392

Kranskärlssjukdom

Därför belyser vi området

Knappt 31 000 personer fick diagnosen akut hjärtinfarkt i Sverige år 2011. Till detta kommer ett okänt antal hjärtinfarkter som inträffat utan att patienten sökt vård. Antalet patienter som lider av kärlkramp är dåligt känt.

Akut hjärtinfarkt är ett tillstånd som obehandlat har en mycket hög dödlighet. Men såväl förändringar av riskfaktorer i befolkningen som allt effektivare akut och sekundärpreventiv behandling har lett till mer än en halvering av dödligheten under de senaste 20 åren. Trots detta är kranskärlssjukdom fortfarande den dominerande dödsorsaken i Sverige.

En blodpropp som helt stoppar blodflödet bör åtgärdas genom reperfusionsbehandling. Generellt är perkutan koronar intervention (PCI) en effektivare reperfusionsbehandling än trombolys, men oavsett typ av metod är tid till behandling en av de viktigaste faktorerna för optimal effekt. Det innebär att i vissa geografiska områden måste omedelbar trombolysbehandling kunna erbjudas, företrädesvis prehospitalt, utöver PCI. Tillgängligheten varierar dock i olika delar av landet.

Förträngningar i kranskärlen kan åtgärdas genom revaskularisering i form av PCI eller öppen kranskärlsoperation (CABG). Vid mer komplicerade förträngningar i kranskärlen finns i dag i varierande grad över landet en underbehandling med CABG och en överanvändning av PCI. Ändå har forskning visat att CABG har bättre effekt än PCI vid mer komplicerade tillstånd.

Om hjärtinfarkten har lett till nedsatt pumpförmåga hos hjärtat ges också läkemedel som underlättar hjärtats pumparbete. För övrigt inriktas behandlingen mot att minska risken för återinsjuknande genom blodproppshämmande och blodfettshämmande läkemedel samt åtgärder för att förändra ohälsosamma levnadsvanor (till exempel rökstopp, fysisk träning och stresshantering). Trots ett gott vetenskapligt underlag är fysisk träning som behandling vid kranskärlssjukdom i dag underutnyttjad.

Detta ingår i området

Riktlinjerna tar upp olika diagnostiska metoder och behandlingar för såväl akut som kronisk kranskärlssjukdom. Exempelvis ingår olika former av läkemedelsbehandling men även stress- och livsstilsintervention och fysisk träning inom hjärtrehabilitering.

Utgångspunkten för avgränsningen i riktlinjerna har varit tillstånd och åtgärder där det har funnits misstanke om praxisskillnader, där det har tillkommit ny kunskap, där det vetenskapliga stödet för åtgärden har varit oklart eller där åtgärderna innebär höga kostnader.

Tillstånd och åtgärder

Rad: A01.01

Tillstånd: Symtomfri person utan känd kranskärlssjukdom

Åtgärd: Kalciumscoring av kranskärlen

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Personerna är friska och åtgärden har ingen effekt.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Tillståndet som avses är personer utan bröstsmärta och utan känd kranskärssjukdom. Syftet med diagnostiken är att upptäcka om det finns tecken på subklinisk kranskärlssjukdom och används för att ge en uppfattning om framtida risk för kardiovaskulär sjukdom. Datortomografiska bilder tas utan injektion av jodbaserat röntgenkontrastmedel. Strukturer i kranskärlen med täthet över 130 Hounsfields-enheter räknas som förkalkningar och kan automatiskt kvantifieras med dedicerad programvara. Kalciumscore används för att gradera omfattningen av förkalkningar, 0 är frånvaro av och > 400 innebär utbredda förkalkningar i kranskärlen. Undersökningen innebär att patienten utsätts för joniserande strålning men stråldosen är relativt låg (cirka 1 mSv).

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en liten svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

För en symtomfri person utan känd kranskärlssjukdom har kalciumscoring av kranskärlen

- prognostisk betydelse för framtida händelser med mycket låg sannolikhet för kardiovaskulära händelser vid kalciumscore 0 (1 procent under fem år) och högre sannolikhet vid kalciumscore > 400 (13 procent under fem år). Den prognostiska betydelsen är oberoende av riskfaktorer (bestämt som Framingham Risk Score) vid kalciumscore > 300 (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av kalciumscoring på andel som kommer att genomgå revaskularisering, stresstest och invasiva utredningar hos symtomfri person utan känd kranskärlssjukdom.

Det vetenskapliga underlaget är även otillräckligt för att bedöma effekten på sjukvårdskostnader vid kalciumscoring av symtomfri person utan känd kranskärlssjukdom.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Datortomografi med kalciumscoring utsätter patienten för joniserande strålning och nytta bör därför noga vägas mot risk och så låg stråldos som möjligt användas, särskilt hos kvinnor i fertil ålder och barn. Stråldosen är relativt låg (cirka 1 mSv).

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår tio studier, varav nio är prognostiska studier och tre studier som visar på hur den kliniska handläggningen påverkas av kalciumscoring [1-3]. Slutsatserna baseras på 35 950 personer för prognostik och 7 285 personer för klinisk handläggning.

De amerikanska hjärtförbundens riktlinjer [4] ger stöd för att använda kalciumscoring hos personer utan bröstsmärta och utan känd kranskärlssjukdom och intermediär eller hög risk (> 10 procent inom tio år) för kardiovaskulär död eller hjärtinfarkt beräknat utifrån riskfaktorer. Europeiska hjärtförbundets (ESC) riktlinjer [5] anger att kalciumscoring bör övervägas hos personer med intermediär risk. Syftet med kalciumscoring är att ge vägledning till att sätta in primärpreventiv behandling eller att remittera för vidare utredning [6]. Det är dock kontroversiellt om fyndet vid kalciumscoring gör nytta vid vägledning till primärpreventiv behandling med till exempel statiner [7].

Arbetsprov används också för riskvärdering och rekommenderas i första hand vid hög risk för kardiovaskulär död eller hjärtinfarkt hos personer utan symtom och utan känd kranskärlssjukdom [4].

I ESC:s riktlinjer [5] rekommenderas däremot inte kalciumscoring för att diagnostisera eller utesluta kranskärlssjukdom vid symtom på grund av dålig korrelation mellan förkalkningar och förträngningar i kranskärlen. De amerikanska riktlinjerna avråder också från detta [4].

Saknas någon information i studierna?

Randomiserade studier som visar på om kalciumscoring ger skillnad i utfallet för patienten om det används för att vägleda till behandling saknas.

Hälsoekonomisk bedömning

Vid låg sannolikhet för kranskärlssjukdom (prevalens < 30 procent) var kalciumscoring associerat med en måttlig kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår i jämförelse med stress-EKG för diagnostisering av patienter med kranskärlssjukdom (viss hälsoekonomisk evidens).

Referenser

1. Waugh, N, Black, C, Walker, S, McIntyre, L, Cummins, E, Hillis, G. The effectiveness and cost-effectiveness of computed tomography screening for coronary artery disease: systematic review. Health Technol Assess. 2006; 10(39):iii-iv, ix-x, 1-41.
2. Rozanski, A, Gransar, H, Shaw, LJ, Kim, J, Miranda-Peats, L, Wong, ND, et al. Impact of coronary artery calcium scanning on coronary risk factors and downstream testing the EISNER (Early Identification of Subclinical Atherosclerosis by Noninvasive Imaging Research) prospective randomized trial. J Am Coll Cardiol. 2011; 57(15):1622-32.

3. Budoff, MJ, Mohlenkamp, S, McClelland, R, Delaney, JA, Bauer, M, Jockel, HK, et al. A comparison of outcomes with coronary artery calcium scanning in unselected populations: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) and Heinz Nixdorf RECALL study (HNR). J Cardiovasc Comput Tomogr. 2013; 7(3):182-91.
4. Wolk, MJ, Bailey, SR, Doherty, JU, Douglas, PS, Hendel, RC, Kramer, CM, et al. ACCF/ AHA/ ASE/ ASNC/ HFSA/ HRS/ SCAI/ SCCT/ SCMR/ STS 2013 Multimodality Appropriate Use Criteria for the Detection and Risk Assessment of Stable Ischemic Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Thoracic Surgeons. J Am Coll Cardiol. 2013.
5. Montalescot, G, Sechtem, U, Achenbach, S, Andreotti, F, Arden, C, Budaj, A, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2013; 34(38):2949-3003.
6. Greenland, P, Bonow, RO, Brundage, BH, Budoff, MJ, Eisenberg, MJ, Grundy, SM, et al. ACCF/AHA 2007 clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain: a report of the American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/AHA Writing Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on Electron Beam Computed Tomography). Circulation. 2007; 115(3):402-26.
7. Nasir, K, Shaw, LJ, Budoff, MJ, Ridker, PM, Pena, JM. Coronary artery calcium scanning should be used for primary prevention: pros and cons. JACC Cardiovasc Imaging. 2012; 5(1):111-8.

Rad: A02.01
Tillstånd: Bröstsmärta och intermediär sannolikhet för kranskärlssjukdom
Åtgärd: Datortomografi av kranskärlen

Rekommendation

1	2	3	4	5	**6**	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Åtgärden har prognostisk betydelse för framtida död samt betydelse för beslut om behandling. Evidens saknas för betydelse för förändrat utfall vid behandling. Åtgärden medför strålningsbelastning.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Tillståndet som avses är bröstsmärta av oklar genes hos en individ med intermediär sannolikhet för kranskärlssjukdom. Intermediär sannolikhet för kranskärlssjukdom definieras som 10–85 procents sannolikhet och detta innebär att man före det diagnostiska testet inte kan säga om det föreligger signifikant kranskärlssjukdom eller inte. För att bestämma pre-test-sannolikhet för ”obstruktiv kranskärlssjukdom” kan kriterier utifrån ålder, kön och symtom användas [1]. Indextest är datortomografi av kranskärlen (CTA) och referenstestet är invasiv kranskärlsröntgen. Bröstsmärtan kan vara stabil eller nytillkommen och tillståndets svårighetsgrad är liten. Syftet med diagnostiken är dels att upptäcka om signifikant kranskärlssjukdom föreligger som motiverar medicinsk behandling eller revaskularisering men också att utesluta sjukdom för att kunna undvika utredning med invasiv kranskärlsröntgen, behandling eller inläggning på sjukhus.

Datortomografiska bilder tas vid en injektion av jodbaserat röntgenkontrastmedel och rekonstrueras efteråt för att visa på kranskärlen. Arytmier, hjärtfrekvens > 65/min och svårigheter för patienten att ligga still och hålla andan ger problem med bildtagningen och kan göra bilderna otolkbara. Modern utrustning minskar dessa problem. Undersökningen innebär att patienten utsätts för joniserande strålning men stråldosen har reducerats med ny teknik, till exempel prospektiv EKG-styrning, med oförändrad diagnostisk säkerhet [2]. De nyaste datortomograferna ger ytterligare lägre stråldos. Stråldosen motsvarar med den nyare utrustningen hos patienter med regelbunden låg hjärtfrekvens mindre än ett års bakgrundsstrålning.

När effekten av ett diagnostiskt test bedöms värderas den diagnostiska tillförlitligheten lägre jämfört med hur diagnostiken påverkar behandlingen eller om diagnostiken ger ett värde för patienten eller samhället [3].

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en liten svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid bröstsmärta och intermediär sannolikhet för kranskärlssjukdom har datortomografi av kranskärlen

- 90–100 procents sensitivitet och 80–90 procents specificitet för att hitta signifikanta stenoser. Negativt prediktivt värde är högre än 98 procent för att utesluta kranskärlssjukdom hos patienter i den lägre delen av intermediär sannolikhet för kranskärlssjukdom (15–50 procent). Det positiva prediktiva värdet är lägre, 90 procent vid 50 procents sannolikhet för kranskärlssjukdom och 65 procent vid 20 procents sannolikhet för kranskärlssjukdom (starkt vetenskapligt underlag)
- prognostisk betydelse för framtida hjärtinfarkt eller död hos patienter utan tidigare känd kranskärlssjukdom (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- betydelse för beslut om behandling och ger fler invasiva kranskärlsröntgenundersökningar och revaskulariseringar (måttligt starkt vetenskapligt underlag) dock utan förbättrat kliniskt utfall avseende allvarlig kardiovaskulär händelse (begränsat vetenskapligt underlag).

Med en modern datortomograf, vid ett center med stor erfarenhet, är den diagnostiska tillförlitligheten hög för att hitta en person med signifikant stenos upptäckt vid invasiv kranskärlsröntgen. Det negativa prediktiva värdet är dock lägre om patienter i den övre delen av intermediär sannolikhet för kranskärssjukdom undersöks [4]. Hos en patient med 50 procents sannolikhet för kranskärlssjukdom före datortomografin är det positiva prediktiva värdet av undersökningen 90 procent och det negativa prediktiva värdet 98 procent. Vid lägre pre-test-sannolikhet ökar det negativa prediktiva värdet men det positiva prediktiva värdet sjunker. Vid högre pre-test-sannolikhet är förhållandet det omvända, till exempel vid 73 procent pre-test-sannolikhet är både det positiva och negativa prediktiva värdet 95 procent [5]. Män med ospecifik bröstsmärta, kvinnor under 60 år oavsett symtom och under 70 år vid ospecifik eller atypisk bröstsmärta har lägre än 50 procents pre-test-sannolikhet för obstruktiv kranskärlssjukdom [1].

I ett konsensusdokument från American College of Cardiology och American Heart Association (AHA/ACC) [6] poängteras att överensstämmelsen blir lägre när kranskärlsröntgen med datortomografi (CTA) jämförs med fysiologiska tester som fraktionell flödesreserv (FFR) eller myokardscintigrafi. En nyligen publicerad metaanalys fann dock att CTA hade bättre ”negative likelihood ratio” 0,12 jämfört med myokardscintigrafi 0,39 och stressekokardiografi 0,42 när dessa test jämfördes mot FFR [7].

Det finns begränsat vetenskapligt underlag för vilken prognostisk betydelse CTA har för kardiovaskulära händelser och död hos patienter med tidigare känd kranskärlssjukdom. Hos patienter utan känd kranskärlssjukdom är risken för att få hjärtinfarkt eller dö högre om CTA visar på kranskärlsstenoser större än 50 procent jämfört med patienter med lumenförändringar mindre än 50 procent. Patienter med helt normal CTA har ännu lägre risk.

Europeiska hjärtförbundet (ESC) anger i sina riktlinjer [8] att CTA bör övervägas hos patienter med stabil kärlkramp och sannolikhet för kranskärlssjukdom i den lägre delen av intermediär sannolikhet (15–50 procent). CTA bör övervägas både som första test och efter ett icke-diagnostiskt arbetsprov, myokardscintigrafi eller stressekokardiografi eller om kontraindikation finns för stresstest. En förutsättning är att adekvat datortomografisk teknik och lokal expertkunskap finns. Man avråder från att använda CTA hos patienter med stabil bröstsmärta och tidigare revaskularisering. Liknande rekommendationer finns hos de amerikanska hjärtförbunden [9]. Hos patienter som sökt akut sjukvård på grund av nytillkomna bröstsmärtor rekommenderar ESC [10] att CTA bör övervägas som alternativ till invasiv kranskärlsröntgen vid låg till intermediär sannolikhet för kranskärlssjukdom om troponiner och EKG är inkonklusiva.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Datortomografi utsätter patienten för joniserande strålning och nytta bör därför noga vägas mot risk och så låg stråldos som möjligt användas, särskilt hos kvinnor i fertil ålder och barn. I den randomiserade PROMISE-studien var den kumulativa stråldosen (datortomografi av kranskärlen/myokardscintigrafi och eventuell efterföljande kranskärlsröntgen) högre med myokardscintigrafi jämfört med datortomografi av kranskärlen (12,6 mSv jämfört med 10,1 mSv). Med modern myokardscintigrafi-utrustning kan stråldosen åtminstone halveras och blir då lägre jämfört med invasiv kranskärlsröntgen. Modern datortomografiutrustning ger också avsevärt lägre stråldoser.

För att genomföra kranskärlsröntgen med datortomografi behövs jodhaltigt röntgenkontrastmedel vilket kan påverka njurfunktionen och kan kontraindicera undersökningen vid sänkt njurfunktion och vid kontrastmedelsallergi.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår 96 studier, varav 91 är studier avseende diagnostisk tillförlitlighet och resterande prognostiska studier samt studier som visar på hur den kliniska handläggningen och utfallet påverkas av datortomografi av kranskärlen [2, 4, 11-17]. Slutsatserna baseras på 9 696 personer för diagnostisk tillförlitlighet, 36 046 personer för prognostisk betydelse för framtida händelser, 13 869 personer för betydelse för beslut om behandling och 10 003 personer för utfall av behandling.

Saknas någon information i studierna?

Konsensusdokumentet från AHA/ACC [6] påtalar den bias som föreligger eftersom flertalet studier avseende diagnostisk säkerhet utgår från patienter som är planerade att genomgå invasiv kranskärlsröntgen. Desutom har experter granskat bilderna i studierna vilket innebär att den diagnostiska säkerheten är baserad på att bilderna tolkats av personer med mycket stor erfarenhet.

Randomiserade studier som visar att behandling styrd utifrån icke-invasiv diagnostik ger färre kardiovaskulära händelser saknas. Två stora multicenterstudier pågår som kommer ge information om effektiviteten av att använda datortomografi för att vägleda klinisk handläggning.

RESCUE (NCT01262625) har slutat inkludera patienter och har randomiserat 4 300 patienter med stabil bröstsmärta till initial datortomografi av kranskärlen eller myokardscintigrafi följt av kranskärlsröntgen vid behov. Det primära effektmåttet är prognostisk betydelse för kardiovaskulära händelser.

ISCHEMIA (NCT01471522) planeras inkludera 8 000 patienter och undersöker om patienter med mer än 10 procent ischemi vid myokardscintigrafi, positronemissionstomografi (PET), stressekokardiografi eller magnetisk resonanstomografi (MR) har bättre prognos vid direkt revaskularisering jämfört med konservativ behandling (revaskularisering enbart om medicinsk terapi inte fungerar). Datortomografi av kranskärlen ingår också. Patientinklusionen väntas vara klar 2018.

Hälsoekonomisk bedömning

Vid låg sannolikhet av kranskärlssjukdom (prevalens 10 procent) kostade datortomografi mindre i jämförelse med kranskärlsröntgen och är dessutom en icke-invasiv metod (god hälsoekonomisk evidens).

Vid hög sannolikhet av kranskärlssjukdom (prevalens 30, 50 eller 70 procent) kostade datortomografi fortfarande mindre i jämförelse med kranskärlsröntgen, dock skiljde sig kostnader och effekter mycket lite åt (god hälsoekonomisk evidens).

Referenser

1. Genders, TS, Steyerberg, EW, Hunink, MG, Nieman, K, Galema, TW, Mollet, NR, et al. Prediction model to estimate presence of coronary artery disease: retrospective pooled analysis of existing cohorts. BMJ. 2012; 344:e3485.
2. Sun, Z, Ng, KH. Prospective versus retrospective ECG-gated multislice CT coronary angiography: a systematic review of radiation dose and diagnostic accuracy. Eur J Radiol. 2012; 81(2):e94-100.
3. Fryback, DG, Thornbury, JR. The efficacy of diagnostic imaging. Med Decis Making. 1991; 11(2):88-94.
4. Gueret, P, Deux, JF, Bonello, L, Sarran, A, Tron, C, Christiaens, L, et al. Diagnostic performance of computed tomography coronary angiography (from the Prospective National Multicenter Multivendor EVASCAN Study). Am J Cardiol. 2013; 111(4):471-8.
5. Li, M, Du, XM, Jin, ZT, Peng, ZH, Ding, J, Li, L. The Diagnostic Performance of Coronary Artery Angiography with 64-MSCT and Post 64-MSCT: Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One. 2014; 9(1):e84937.
6. Mark, DB, Berman, DS, Budoff, MJ, Carr, JJ, Gerber, TC, Hecht, HS, et al. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SAIP/SCAI/SCCT 2010 expert consensus document on coronary computed tomographic angiography: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. J Am Coll Cardiol. 2010; 55(23):2663-99.
7. Takx, RA, Blomberg, BA, El Aidi, H, Habets, J, de Jong, PA, Nagel, E, et al. Diagnostic accuracy of stress myocardial perfusion imaging compared to invasive coronary angiography with fractional flow reserve meta-analysis. Circ Cardiovasc Imaging. 2015; 8(1).

8. Montalescot, G, Sechtem, U, Achenbach, S, Andreotti, F, Arden, C, Budaj, A, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2013; 34(38):2949-3003.
9. Wolk, MJ, Bailey, SR, Doherty, JU, Douglas, PS, Hendel, RC, Kramer, CM, et al. ACCF/AHA/ASE/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCT/SCMR/STS 2013 Multimodality Appropriate Use Criteria for the Detection and Risk Assessment of Stable Ischemic Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Thoracic Surgeons. J Am Coll Cardiol. 2013.
10. Hamm, CW, Bassand, JP, Agewall, S, Bax, J, Boersma, E, Bueno, H, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2011; 32(23):2999-3054.
11. Dedic, A, Genders, TS, Nieman, K, Hunink, MG. Imaging strategies for acute chest pain in the emergency department. AJR Am J Roentgenol. 2013; 200(1):W26-38.
12. Hulten, E, Villines, TC, Cheezum, MK, Berman, DS, Dunning, A, Achenbach, S, et al. Usefulness of coronary computed tomography angiography to predict mortality and myocardial infarction among Caucasian, African and East Asian ethnicities (from the CONFIRM [Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter] Registry). Am J Cardiol. 2013; 111(4):479-85.
13. Linde, JJ, Kofoed, KF, Sorgaard, M, Kelbaek, H, Jensen, GB, Nielsen, WB, et al. Cardiac computed tomography guided treatment strategy in patients with recent acute-onset chest pain: results from the randomised, controlled trial: CArdiac cT in the treatment of acute CHest pain (CATCH). Int J Cardiol. 2013; 168(6):5257-62.
14. Hulten, E, Pickett, C, Bittencourt, MS, Villines, TC, Petrillo, S, Di Carli, MF, et al. Outcomes after coronary computed tomography angiography in the emergency department: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. J Am Coll Cardiol. 2013; 61(8):880-92.
15. Hulten, EA, Carbonaro, S, Petrillo, SP, Mitchell, JD, Villines, TC. Prognostic value of cardiac computed tomography angiography: a systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2011; 57(10):1237-47.
16. Carlsson, M, Persson, A. Datortomografi för misstänkt kranskärlssjukdom. SBU ALERT-rapport 2011; nr 2011-03.

17. Douglas, PS, Hoffmann, U, Patel, MR, Mark, DB, Al-Khalidi, HR, Cavanaugh, B, et al. Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease. N Engl J Med. 2015; 372(14):1291-300.

Rad: A02.02
Tillstånd: Bröstsmärta och intermediär sannolikhet för kranskärlssjukdom
Åtgärd: Kranskärlsröntgen

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	**7**	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Åtgärden är invasiv och medför strålningsbelastning.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Tillståndet som avses är bröstsmärta av oklar genes hos en individ med intermediär sannolikhet för kranskärlssjukdom. Intermediär sannolikhet för kranskärlssjukdom definieras som 10–85 procents sannolikhet och detta innebär att man före det diagnostiska testet inte kan säga om det föreligger signifikant kranskärlssjukdom eller inte. För att bestämma pre-test-sannolikhet för ”obstruktiv kranskärlssjukdom” kan kriterier utifrån ålder, kön och symtom användas [1]. Invasiv kranskärlsröntgen används vanligtvis som referenstest och därför saknas oberoende referenstest. Däremot har jämförelser med fraktionell flödesreserv (FFR) visat dåligt samband mellan stenosgraden och den fysiologiska effekten av en stenos [2].

Bröstsmärtan kan vara stabil eller nytillkommen och tillståndets svårighetsgrad är liten. Syftet med diagnostiken är dels att upptäcka om signifikant kranskärlssjukdom föreligger som motiverar medicinsk behandling eller revaskularisering. En kateter läggs via radial- eller femoralartären till kranskärlsmynningen och bilder tas vid en injektion av jodbaserat röntgenkontrastmedel. Undersökningen innebär att patienten utsätts för joniserande strålning och har en liten risk för komplikationer i och med kateterinförandet.

När effekten av ett diagnostiskt test bedöms värderas den diagnostiska tillförlitligheten lägre jämfört med hur diagnostiken påverkar behandlingen eller om diagnostiken ger ett värde för patienten eller samhället [3].

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en liten svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid bröstsmärta och intermediär sannolikhet för kranskärlssjukdom har kranskärlsröntgen

- prognostisk betydelse där graden av patologi är relaterad till risken för hjärtinfarkt och död (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- betydelse för beslut om behandling där initial kranskärlsröntgen leder till fler revaskulariseringar (begränsat vetenskapligt underlag)
- betydelse för utfall av behandling där kranskärlskirurgi (CABG) minskade mortaliteten hos patienter med trekärlsjukdom eller vänster huvudstamstenos, men effekten av PCI vid stabil bröstsmärta vid 1–3-kärlssjukdom skilde sig dock inte från enbart medicinsk terapi (begränsat vetenskapligt underlag).

Det prognostiska värdet av kranskärlsröntgen avseende risken för framtida död och hjärtinfarkt är välbelagt [4, 5]. Studier med invasiv kranskärlsröntgen inkluderar dock oftast patienter med känd kranskärlssjukdom vilket gör att överförbarheten till patientgruppen med intermediär sannolikhet för kranskärlssjukdom är svårvärderad. Detta gör att det vetenskapliga underlaget för denna patientgrupp är måttligt starkt.

Europeiska hjärtförbundet (ESC) rekommenderar i sina riklinjer [4] icke-invasiv diagnostik hos patienter med bröstsmärta och intermediär sannolikhet (10–85 procent) för kranskärlssjukdom. Kranskärlsröntgen förordas hos patienter med stabil, typiskt anginös bröstsmärta i kombination med sänkt ejektionsfraktion (< 50 procent) där revaskularisering bedöms vara lämplig. Hos patienter med hög sannolikhet för bröstsmärta (> 85 procent) och svåra symtom eller tecken på hög risk rekommenderas också kranskärlsröntgen. En förutsättning är att revaskularisering övervägs vid positiva fynd. Liknande rekommendationer finns hos de amerikanska hjärtförbunden [5]. Hos patienter som sökt akut sjukvård på grund av nytillkomna bröstsmärtor rekommenderar ESC [6] invasiv kranskärlsröntgen när EKG eller troponiner talar för akut koronart syndrom.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Kranskärlsröntgen utsätter patienten för joniserande strålning och nytta bör därför noga vägas mot risk och så låg stråldos som möjligt användas, särskilt hos kvinnor i fertil ålder och yngre patienter. För att genomföra kranskärlsröntgen behövs jodhaltigt röntgenkontrastmedel vilket kan påverka njurfunktionen och kan kontraindicera undersökningen vid sänkt njurfunktion och vid kontrastmedelsallergi. Komplikationer ses i 0,5–2 procent av fallen, huvudsakligen blödningar som kräver blodtransfusioner. Dödsfall, hjärtinfarkt eller stroke ses sällan (0,1–0,2 procent) [4].

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår nio studier, varav åtta är prognostiska studier samt en studie som visar på hur andelen revaskulariseringar påverkas av kranskärls-

röntgen [7-9]. Slutsatserna baseras på 4 924 personer för prognostisk betydelse för framtida händelser samt 11 372 personer för betydelse för beslut om behandling.

Saknas någon information i studierna?

Invasiv kranskärlsröntgen används vanligtvis som referenstest och därför saknas oberoende referenstest för att avgöra den diagnostiska tillförlitligheten.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Genders, TS, Steyerberg, EW, Hunink, MG, Nieman, K, Galema, TW, Mollet, NR, et al. Prediction model to estimate presence of coronary artery disease: retrospective pooled analysis of existing cohorts. BMJ. 2012; 344:e3485.
2. Tonino, PA, Fearon, WF, De Bruyne, B, Oldroyd, KG, Leesar, MA, Ver Lee, PN, et al. Angiographic versus functional severity of coronary artery stenoses in the FAME study fractional flow reserve versus angiography in multivessel evaluation. J Am Coll Cardiol. 2010; 55(25):2816-21.
3. Fryback, DG, Thornbury, JR. The efficacy of diagnostic imaging. Med Decis Making. 1991; 11(2):88-94.
4. Montalescot, G, Sechtem, U, Achenbach, S, Andreotti, F, Arden, C, Budaj, A, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2013; 34(38):2949-3003.
5. Wolk, MJ, Bailey, SR, Doherty, JU, Douglas, PS, Hendel, RC, Kramer, CM, et al. ACCF/ AHA/ ASE/ ASNC/ HFSA/ HRS/ SCAI/ SCCT/ SCMR/ STS 2013 Multimodality Appropriate Use Criteria for the Detection and Risk Assessment of Stable Ischemic Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Thoracic Surgeons. J Am Coll Cardiol. 2013.
6. Hamm, CW, Bassand, JP, Agewall, S, Bax, J, Boersma, E, Bueno, H, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2011; 32(23):2999-3054.
7. Yusuf, S, Zucker, D, Peduzzi, P, Fisher, LD, Takaro, T, Kennedy, JW, et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview

of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. Lancet. 1994; 344(8922):563-70.
8. Mancini, GB, Hartigan, PM, Bates, ER, Chaitman, BR, Sedlis, SP, Maron, DJ, et al. Prognostic importance of coronary anatomy and left ventricular ejection fraction despite optimal therapy: assessment of residual risk in the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive DruG Evaluation Trial. Am Heart J. 2013; 166(3):481-7.
9. Shaw, LJ, Hachamovitch, R, Berman, DS, Marwick, TH, Lauer, MS, Heller, GV, et al. The economic consequences of available diagnostic and prognostic strategies for the evaluation of stable angina patients: an observational assessment of the value of precatheterization ischemia. Economics of Noninvasive Diagnosis (END) Multicenter Study Group. J Am Coll Cardiol. 1999; 33(3):661-9.

Rad: A02.03
Tillstånd: Bröstsmärta och intermediär sannolikhet för kranskärlssjukdom
Åtgärd: Myokardscintigrafi

Rekommendation

1	2	3	**4**	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Evidens finns för att åtgärden har betydelse för beslut om behandling samt för förändrat utfall. Åtgärden medför strålningsbelastning.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Tillståndet som avses är bröstsmärta av oklar genes hos en individ med intermediär sannolikhet för kranskärlssjukdom. Intermediär sannolikhet för kranskärlssjukdom definieras som 10–85 procents sannolikhet och detta innebär att man före det diagnostiska testet inte kan säga om det föreligger signifikant kranskärlssjukdom eller inte. För att bestämma pre-test-sannolikhet för ”obstruktiv kranskärlssjukdom” kan kriterier utifrån ålder, kön och symtom användas [1]. Bröstsmärtan kan vara stabil eller nytillkommen och tillståndets svårighetsgrad är liten. Åtgärden är myokardscintigrafi, ett diagnostiskt test som visar på hjärtmuskelns genomblödning (perfusion). Syftet med diagnostiken är dels att påvisa om signifikant kranskärlssjukdom med ischemi föreligger och vägleda till medicinsk behandling eller revaskularisering, dels att utesluta sjukdom för att kunna undvika utredning med invasiv kranskärlsröntgen, behandling eller inläggning på sjukhus. En radioaktiv isotop som visar på perfusionen till viabla celler ges vid stressprovokation med arbetsprov eller farmakologiskt med till exempel adenosin. Vid normal bild med jämn

perfusion och normal systolisk vänsterkammarfunktion och volym är undersökningen klar. Om någon del är misstänkt patologisk ges isotop även i vila för att jämföra med stressbilden. Patologi i stress som inte finns i vila visar på provocerbar ischemi. Undersökningen innebär att patienten utsätts för joniserande strålning men stråldosen är relativt låg om modern teknik används (motsvarande 1–2 års bakgrundsstrålning). Nedsatt njurfunktion är inte något hinder för undersökningen eftersom röntgenkontrastmedel inte ges.

Överensstämmelsen är dålig mellan den fysiologiska effekten av en koronarstenos och graden av stenos. Vid jämförelse med ett anatomiskt test som kranskärlsröntgen som visar på stenosgrad och ett test som visar på perfusionen såsom myokardscintigrafi, kan därför överensstämmelsen inte vara 100 procent. När effekten av ett diagnostiskt test bedöms, värderas den diagnostiska tillförlitligheten lägre jämfört med hur diagnostiken påverkar behandlingen eller om diagnostiken ger ett värde för patienten eller samhället [2].

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en liten svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid bröstsmärta och intermediär sannolikhet för kranskärlssjukdom har myokardscintigrafi

- 85–90 procents sensitivitet och 75–80 procents specificitet för att hitta signifikanta stenoser, sensitiviteten är lägre (75 procent) vid trekärlssjukdom (starkt vetenskapligt underlag)
- prognostisk betydelse: det negativa prediktiva värdet är 99 procent för framtida hjärtinfarkt eller hjärtdöd och ökad grad av patologi vid undersökningen är associerad med ökad risk för framtida hjärtinfarkt eller hjärtdöd (starkt vetenskapligt underlag)
- betydelse för beslut om behandling: antalet revaskulariseringar blir lägre med oförändrad morbiditet och mortalitet om man använder myokardscintigrafi eller annat fysiologiskt test som initial diagnostik vid stabil kranskärlssjukdom i stället för invasiv kranskärlsröntgen och andelen kranskärlsröntgen blir också 40–50 procent lägre om myokardscintigrafi eller annat fysiologiskt test används i stället för initial datortomografi av kranskärlen (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- betydelse för förändrat utfall vid behandling: patienter med hög grad av ischemi detekterat med myokardscintigrafi har bättre överlevnad vid revaskularisering jämfört med enbart medicinsk behandling och patienter med ingen eller ringa ischemi har bättre överlevnad med enbart medicinsk behandling och andelen allvarliga kardiovaskulära händelser är också oförändrad vid myokardscintigrafi eller annat fysiologiskt test jämfört med datortomografi som initialt test trots fler revaskulariseringar i gruppen med datortomografi av kranskärlen (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Myokardscintigrafi utsätter patienten för joniserande strålning och nytta bör därför noga vägas mot risk och så låg stråldos som möjligt användas, särskilt hos kvinnor i fertil ålder och barn. I den randomiserade PROMISE-studien var den kumulativa stråldosen högre med myokardscintigrafi jämfört med datortomografi av kranskärlen (12,6 mSv jämfört med 10,1 mSv). Med modern myokardscintigrafi-utrustning kan stråldosen åtminstone halveras jämfört med dessa siffror och blir då lägre jämfört med invasiv kranskärlsröntgen. Modern datortomografiutrustning ger också avsevärt lägre stråldoser.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår 187 studier, varav 149 är studier avseende diagnostisk tillförlitlighet, 35 prognostiska studier och 4 studier avseende kliniska handläggning [3-13]. Slutsatserna baseras på 20 316 patienter för diagnostisk tillförlitlighet och 26 822 patienter för prognostisk betydelse för framtida hjärtinfarkt och död, 21 375 patienter för betydelse för beslut om behandling och 23 872 patienter för betydelse för förändrat utfall vid behandling.

Den diagnostiska tillförlitligheten är hög med myokardscintigrafi för att hitta en person med signifikant stenos vid kranskärlsröntgen. Den prognostiska betydelsen av utfallet från myokardscintigrafi för både hjärtinfarkt och död är rikligt dokumenterad med ett högt negativt prediktivt värde och ökat antal händelser vid ökad grad ischemi. Detta gör att Europeiska hjärtförbundet (ESC) i sina riklinjer [14] rekommenderar en snar kranskärlsröntgen vid ischemi mer än 10 procent av vänsterkammaren. Observationsstudier har visat att medicinsk terapi ger bättre överlevnad hos patienter med ingen eller ringa ischemi vid myokardscintigrafi. Patienter med måttlig eller uttalad ischemi vid myokardscintigrafi (mer än 10 procent av vänsterkammaren) har bättre överlevnad vid revaskularisering jämfört med enbart medicinsk terapi. Däremot saknas det randomiserade studier med definierat primärt effektmått om fysiologiskt test som vägledning till revaskularisering eller enbart medicinsk terapi förbättrar patientens överlevnad. ISCHEMIA-studien pågår för att klarlägga detta (se nedan).

ESC anger i sina riktlinjer [14, 15] att myokardscintigrafi rekommenderas hos patienter med stabil bröstsmärta och intermediär sannolikhet för kranskärlssjukdom särskilt om det finns EKG-förändringar som försvårar bedömningen av ett arbetsprov. Myokardscintigrafi ska inte användas hos patienter med låg sannolikhet för kranskärlssjukdom. Vid hög sannolikhet för kranskärlssjukdom men lindriga symtom kan myokardscintigrafi användas för att vägleda om kranskärlsröntgen bör utföras. De amerikanska riktlinjerna har liknande rekommendationer [16, 17].

Saknas någon information i studierna?

Två stora multicenterstudier pågår som kommer ge information om effektiviteten av att använda myokardscintigrafi för att vägleda den kliniska handläggningen.

RESCUE (NCT01262625) har avslutat patientinklusionen och planerar att randomisera 4 300 patienter med stabil bröstsmärta till initial datortomografi av kranskärlen eller myokardscintigrafi följt av kranskärlsröntgen vid behov.

Det primära effektmåttet är prognostisk betydelse för kardiovaskulära händelser.

ISCHEMIA (NCT01471522) planerar att inkludera 8 000 patienter och undersöker om patienter med mer än 10 procent ischemi vid myokardscintigrafi, positronemissionstomografi (PET), stressekokardiografi eller magnetisk resonanstomografi (MR) har bättre prognos vid direkt revaskularisering jämfört med konservativ behandling (revaskularisering enbart om medicinsk terapi inte fungerar). Patientinklusionen väntas vara klar 2018.

Hälsoekonomisk bedömning

Vid låg sannolikhet för kranskärlssjukdom (prevalens 10,5 och 30 procent) är myokardscintigrafi följt av kranskärlsröntgen associerad med en måttlig kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår. Vid hög sannolikhet för kranskärlssjukdom (prevalens över 50 procent) är myokardscintigrafi följt av kranskärlsröntgen associerat med högre kostnader och sämre effekt jämfört med enbart kranskärlsröntgen (viss hälsoekonomisk evidens).

Referenser

1. Genders, TS, Steyerberg, EW, Hunink, MG, Nieman, K, Galema, TW, Mollet, NR, et al. Prediction model to estimate presence of coronary artery disease: retrospective pooled analysis of existing cohorts. BMJ. 2012; 344:e3485.
2. Fryback, DG, Thornbury, JR. The efficacy of diagnostic imaging. Med Decis Making. 1991; 11(2):88-94.
3. Dedic, A, Genders, TS, Nieman, K, Hunink, MG. Imaging strategies for acute chest pain in the emergency department. AJR Am J Roentgenol. 2013; 200(1):W26-38.
4. Rai, M, Baker, WL, Parker, MW, Heller, GV. Meta-analysis of optimal risk stratification in patients >65 years of age. Am J Cardiol. 2012; 110(8):1092-9.
5. Parker, MW, Iskandar, A, Limone, B, Perugini, A, Kim, H, Jones, C, et al. Diagnostic accuracy of cardiac positron emission tomography versus single photon emission computed tomography for coronary artery disease: a bivariate meta-analysis. Circ Cardiovasc Imaging. 2012; 5(6):700-7.
6. Shaw, LJ, Berman, DS, Maron, DJ, Mancini, GB, Hayes, SW, Hartigan, PM, et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. Circulation. 2008; 117(10):1283-91.
7. Edenbrandt, L, Ohlsson, M, Tragardh, E. Prognosis of patients without perfusion defects with and without rest study in myocardial perfusion scintigraphy. EJNMMI Res. 2013; 3(1):58.
8. Hachamovitch, R, Rozanski, A, Shaw, LJ, Stone, GW, Thomson, LE, Friedman, JD, et al. Impact of ischaemia and scar on the therapeutic benefit derived from myocardial revascularization vs. medical therapy among patients undergoing stress-rest myocardial perfusion scintigraphy. Eur Heart J. 2011; 32(8):1012-24.

9. Mahajan, N, Polavaram, L, Vankayala, H, Ference, B, Wang, Y, Ager, J, et al. Diagnostic accuracy of myocardial perfusion imaging and stress echocardiography for the diagnosis of left main and triple vessel coronary artery disease: a comparative meta-analysis. Heart. 2010; 96(12):956-66.
10. Hachamovitch, R, Hayes, S, Friedman, JD, Cohen, I, Shaw, LJ, Germano, G, et al. Determinants of risk and its temporal variation in patients with normal stress myocardial perfusion scans: what is the warranty period of a normal scan? J Am Coll Cardiol. 2003; 41(8):1329-40.
11. Metz, LD, Beattie, M, Hom, R, Redberg, RF, Grady, D, Fleischmann, KE. The prognostic value of normal exercise myocardial perfusion imaging and exercise echocardiography: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2007; 49(2):227-37.
12. Shaw, LJ, Hachamovitch, R, Berman, DS, Marwick, TH, Lauer, MS, Heller, GV, et al. The economic consequences of available diagnostic and prognostic strategies for the evaluation of stable angina patients: an observational assessment of the value of precatheterization ischemia. Economics of Noninvasive Diagnosis (END) Multicenter Study Group. J Am Coll Cardiol. 1999; 33(3):661-9.
13. Douglas, PS, Hoffmann, U, Patel, MR, Mark, DB, Al-Khalidi, HR, Cavanaugh, B, et al. Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease. N Engl J Med. 2015; 372(14):1291-300.
14. Montalescot, G, Sechtem, U, Achenbach, S, Andreotti, F, Arden, C, Budaj, A, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2013; 34(38):2949-3003.
15. Windecker, S, Kolh, P, Alfonso, F, Collet, JP, Cremer, J, Falk, V, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Eur Heart J. 2014; 35(37):2541-619.
16. Fihn, SD, Gardin, JM, Abrams, J, Berra, K, Blankenship, JC, Dallas, AP, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. Circulation. 2012; 126(25):e354-471.
17. Wolk, MJ, Bailey, SR, Doherty, JU, Douglas, PS, Hendel, RC, Kramer, CM, et al. ACCF/AHA/ASE/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCT/SCMR/STS 2013 Multimodality Appropriate Use Criteria for the Detection and Risk Assessment of Stable Ischemic Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Heart Association, American Society of Echocardiography,

American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Thoracic Surgeons. J Am Coll Cardiol. 2013.

Rad: A02.04
Tillstånd: Bröstsmärta och intermediär sannolikhet för kranskärlssjukdom
Åtgärd: Stressekokardiografi

Rekommendation

1	2	3	4	**5**	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Åtgärden ger ingen strålning men är operatörsberoende i större utsträckning än alternativa åtgärder.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Tillståndet som avses är bröstsmärta av oklar genes hos en individ med intermediär sannolikhet för kranskärlssjukdom (10–85 procent). Bröstsmärtan kan vara stabil eller nytillkommen och tillståndets svårighetsgrad är liten. Åtgärden är stressekokardiografi, ett diagnostiskt test som visar på hjärtmuskelns funktion vid stress som tecken på ischemi. Syftet med diagnostiken är dels att påvisa om signifikant kranskärlssjukdom med ischemi föreligger och vägleda till medicinsk behandling eller revaskularisering, dels att utesluta sjukdom för att kunna undvika utredning med invasiv kranskärlsröntgen, behandling eller inläggning på sjukhus. Stressekokardiografi används även vid känd kranskärlssjukdom för att bestämma om signifikant ischemi föreligger.

Stressekokardiografi kan göras vid ett arbetsprov men vanligast är att det görs med farmakologisk provokation med dobutamin-atropin. Ekokardiografiska bilder tas i vila och vid ökande nivå av stress och tillkomst av nedsatt väggrörlighet vid stress visar på provocerbar ischemi. Den diagnostiska tillförlitligheten är beroende av att operatören kan ta bilder av hög kvalitet och ultraljudskontrastmedel ges ofta för att förbättra avbildningen av vänsterkammarväggen. Undersökaren bör göra minst 100 stressekokardiografier om året för att upprätthålla kompetensen [1]. Ekokardiografi ger ingen joniserande strålning till patienten. Nedsatt njurfunktion är inte något hinder för undersökningen eftersom röntgenkontrastmedel inte ges.

Överensstämmelsen är dålig mellan den fysiologiska effekten av en koronarstenos och graden av stenos. Vid jämförelse av ett anatomiskt test som kranskärlsröntgen som visar på stenosgrad och ett test som visar på den fysi-

ologiska effekten av en stenos såsom stressekokardiografi kan därför överensstämmelsen inte vara 100-procentig. När effekten av ett diagnostiskt test bedöms värderas den diagnostiska tillförlitligheten lägre jämfört med hur diagnostiken påverkar behandlingen eller om diagnostiken ger ett värde för patienten eller samhället [2].

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en liten svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid bröstsmärta och intermediär sannolikhet för kranskärlssjukdom har stressekokardiografi

- 75–80 procents sensitivitet och 85–90 procents specificitet för att hitta signifikanta stenoser, sensitiviteten är högre (90–95 procent) vid trekärlssjukdom (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- prognostisk betydelse för framtida hjärtinfarkt eller hjärtdöd hos patienter med ökad grad av händelser vid mer patologiskt utfall där det negativa prediktiva värdet är 98 procent (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- betydelse för beslut om behandling: andelen kranskärlsröntgen blir 40–50 procent lägre om stressekokardiografi eller annat fysiologiskt test används i stället för initial datortomografi av kranskärlen (begränsat vetenskapligt underlag)
- betydelse för förändrat utfall vid behandling: andelen allvarliga kardiovaskulära händelser är oförändrat vid stressekokardiografi eller annat fysiologiskt test jämfört med datortomografi av kranskärlen som initialt test, trots fler revaskulariseringar i gruppen med datortomografi av kranskärlen (begränsat vetenskapligt underlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Vid stressekokardiografi används oftast farmakologisk stress med dobutamin och detta får till exempel inte användas för ischemidiagnostik vid instabil kranskärlssjukdom, vänster huvudstamsstenos, allvarlig hjärtsvikt, anamnes på betydande arytmi eller inom 30 dagar efter en hjärtinfarkt (www.FASS.se).

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår 112 studier, varav 99 är studier avseende diagnostisk tillförlitlighet, 12 är prognostiska studier [3-9] och 1 studie avser klinisk handläggning [9]. Slutsatserna baseras på 11 102 personer för diagnostisk tillförlitlighet, 15 308 personer för prognostisk betydelse för framtida händelser och 10 003 patienter för klinisk handläggning.

Den diagnostiska tillförlitligheten är hög med stressekokardiografi för att hitta en person med signifikant stenos vid kranskärlsröntgen. Den prognostiska betydelsen av utfallet från stressekokardiografi för både hjärtinfarkt och död är rikligt dokumenterad med ett högt negativt prediktivt värde och ökat antal händelser vid ökad grad ischemi. Detta gör att Europeiska hjärtförbundet (ESC) i sina riklinjer [10] rekommenderar en snar kranskärlsröntgen vid provocerbar ischemi i mer än tre av sjutton segment av vänsterkammaren.

Det saknas randomiserade studier som visar att vägledning av stressekokardiografi till revaskularisering eller enbart medicinsk terapi förbättrar patientens överlevnad. Studier för att klarlägga detta pågår (se nedan).

ESC anger i sina riklinjer [10] att stressekokardiografi rekommenderas hos patienter med stabil bröstsmärta och intermediär sannolikhet för kranskärlssjukdom särskilt om det finns EKG-förändringar som försvårar bedömningen av ett arbetsprov. Stressekokardiografi ska inte användas hos patienter med låg sannolikhet för kranskärlssjukdom. Vid hög sannolikhet för kranskärlssjukdom kan stressekokardiografi användas om patienten har lindriga symtom med medicinsk behandling för riskvärdering för att vägleda om kranskärlsröntgen ska utföras. De amerikanska hjärtförbundens riktlinjer har liknande rekommendationer [11, 12].

Hos patienter som har sökt akut sjukvård på grund av nytillkomna bröstsmärtor rekommenderar ESC [13] ett icke-invasivt stresstest hos patienter där bröstsmärtorna inte återkommer med normala troponiner, EKG och låg riskscore innan beslut om kranskärlsröntgen tas.

Saknas någon information i studierna?

Randomiserade studier, som visar att behandling styrd utifrån icke-invasiv diagnostik ger färre kardiovaskulära händelser, saknas. En stor multicenterstudie pågår som kommer att ge information om effektiviteten av att använda stressekokardiografi för att vägleda klinisk handläggning.

ISCHEMIA (NCT01471522) planeras inkludera 8 000 patienter och undersöker om patienter med > 10 procent ischemi vid myokardscintigrafi, positronemissionstomografi (PET), stressekokardiografi eller magnetisk resonanstomografi (MR) har bättre prognos vid direkt revaskularisering jämfört med konservativ behandling (revaskularisering enbart om medicinsk terapi inte fungerar). Datortomografi av kranskärlen ingår också. Patientinklusion väntas vara klar 2018.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Pellikka, PA, Nagueh, SF, Elhendy, AA, Kuehl, CA, Sawada, SG. American Society of Echocardiography recommendations for performance, interpretation, and application of stress echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 2007; 20(9):1021-41.
2. Fryback, DG, Thornbury, JR. The efficacy of diagnostic imaging. Med Decis Making. 1991; 11(2):88-94.
3. Dedic, A, Genders, TS, Nieman, K, Hunink, MG. Imaging strategies for acute chest pain in the emergency department. AJR Am J Roentgenol. 2013; 200(1):W26-38.
4. Rai, M, Baker, WL, Parker, MW, Heller, GV. Meta-analysis of optimal risk stratification in patients >65 years of age. Am J Cardiol. 2012; 110(8):1092-9.
5. Mahajan, N, Polavaram, L, Vankayala, H, Ference, B, Wang, Y, Ager, J, et al. Diagnostic accuracy of myocardial perfusion imaging and stress echocardiography for the diagnosis of left main and triple vessel

coronary artery disease: a comparative meta-analysis. Heart. 2010; 96(12):956-66.
6. Noguchi, Y, Nagata-Kobayashi, S, Stahl, JE, Wong, JB. A meta-analytic comparison of echocardiographic stressors. Int J Cardiovasc Imaging. 2005; 21(2-3):189-207.
7. Marwick, TH, Case, C, Sawada, S, Rimmerman, C, Brenneman, P, Kovacs, R, et al. Prediction of mortality using dobutamine echocardiography. J Am Coll Cardiol. 2001; 37(3):754-60.
8. Metz, LD, Beattie, M, Hom, R, Redberg, RF, Grady, D, Fleischmann, KE. The prognostic value of normal exercise myocardial perfusion imaging and exercise echocardiography: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2007; 49(2):227-37.
9. Douglas, PS, Hoffmann, U, Patel, MR, Mark, DB, Al-Khalidi, HR, Cavanaugh, B, et al. Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease. N Engl J Med. 2015; 372(14):1291-300.
10. Montalescot, G, Sechtem, U, Achenbach, S, Andreotti, F, Arden, C, Budaj, A, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2013; 34(38):2949-3003.
11. Fihn, SD, Gardin, JM, Abrams, J, Berra, K, Blankenship, JC, Dallas, AP, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. Circulation. 2012; 126(25):e354-471.
12. Wolk, MJ, Bailey, SR, Doherty, JU, Douglas, PS, Hendel, RC, Kramer, CM, et al. ACCF/AHA/ASE/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCT/SCMR/STS 2013 Multimodality Appropriate Use Criteria for the Detection and Risk Assessment of Stable Ischemic Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Thoracic Surgeons. J Am Coll Cardiol. 2013.
13. Hamm, CW, Bassand, JP, Agewall, S, Bax, J, Boersma, E, Bueno, H, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2011; 32(23):2999-3054.

Rad: A03.01
Tillstånd: Kranskärlssjukdom
Åtgärd: Stress- och livsstilsintervention

Rekommendation

1	2	3	4	5	**6**	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad. Åtgärden har begränsad effekt på viktiga effektmått.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Det finns ett flertal riskfaktorer för att drabbas av hjärt-kärlsjukdomar, dels genetiska, dels psykosociala. Primär- och sekundärprevention av psykosociala riskfaktorer uppskattas stå för 50 procent av minskningen av förekomsten av hjärtsjukdomar i Europa, medan de medicinska behandlingarna står för 40 procent [1]. Medan majoriteten av hjärtpatienterna följer medicinsk behandling efter insjuknandet, lyckas mindre än hälften av patienterna förändra livsstilsfaktorer som rökning, fysisk inaktivitet, obalanserad kost, övervikt och extrem eller kronisk stress [2]. Målsättningen med litteraturgenomgången är att belysa effekten på morbiditet och mortalitet av icke-farmakologiska interventioner i form av stress- och livsstilsförändringar.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid kranskärlssjukdom ger stress- och livsstilsintervention

- i form av multipelt livsstilsprogram eller psykologisk intervention ingen statistiskt signifikant skillnad på mortalitet jämfört med sedvanlig behandling (begränsat vetenskapligt underlag)
- i form av multipelt livsstilsprogram en relativ riskreduktion med 18 procent på dödlig kardiovaskulär händelse jämfört med sedvanlig behandling (begränsat vetenskapligt underlag)
- i form av psykologisk intervention en tendens till minskad risk för dödlig kardiovaskulär händelse jämfört med sedvanlig behandling (begränsat vetenskapligt underlag)
- i form av multipelt livsstilsprogram ingen statistiskt signifikant skillnad på återinläggning på sjukhus på grund av hjärt-kärlsjukdom jämfört med sedvanlig behandling (begränsat vetenskapligt underlag).

Trots problem med finansiering av icke-farmakologiska sekundärpreventionsprogram, har en rad randomiserade studier med ett stort antal patienter genomförts. Studierna visade att multipla interventionsprogram är praktiskt

genomförbara. Man kunde inte visa en statistiskt signifikant effekt på minskad mortalitet, förmodligen på grund av för korta uppföljningstider samt för att interventionerna inte begränsades till högriskindivider. Man kunde dock visa en betydande effekt på morbiditet.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Det saknas information i studierna om biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår två systematiska översikter [3, 4]. Slutsatserna baseras på 5 334 personer för mortalitet efter multipelt livsstilsprogram, 6 852 personer för mortalitet efter psykologisk intervention, 839 personer för dödlig kardiovaskulär händelse efter multipelt livsstilsprogram, 3 893 personer för dödlig kardiovaskulär händelse efter psykologisk intervention, 4 450 personer för återinläggning på sjukhus på grund av hjärt-kärlsjukdom efter multipelt livsstilsprogram.

Medan kontrollgrupperna fick en sedvanlig medicinsk behandling och eventuellt fysiskt träningsprogram, fick interventionsgrupperna varierande program. De senare kunde innehålla undervisning, stresshantering, psykologisk intervention mot depression och/eller ångest, fysisk aktivitet samt eventuellt gruppstöd för att genomföra livsstilsförändringar. I Sverige finns redan en väletablerad praxis kring hjärtrehabiliteringsprogram, som ofta innehåller ovan nämnda element. Dock visar svensk erfarenhet [5, 6] att man behöver ha längre och mer omfattande interventioner (cirka ett år), för att kunna påvisa någon betydande effekt av multipla psykosociala interventioner på mortalitet.

Saknas någon information i studierna?

Studier på livskvalitet saknas. Det saknas subgruppsanalyser som ger information om huruvida effekten av interventioner var större för de deltagare som hade flera samtidiga riskfaktorer. Det saknas studier som utvärderar vilken intensitet och vilka insatser som är nödvändiga för att åstadkomma en betydande effekt på morbiditet och mortalitet.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Perk, J, De Backer, G, Gohlke, H, Graham, I, Reiner, Z, Verschuren, M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Eur Heart J. 2012; 33(13):1635-701.
2. Kotseva, K, Wood, D, De Backer, G, De Bacquer, D, Pyorala, K, Keil, U. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European

countries. European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation : official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology. 2009; 16(2):121-37.
3. de Waure, C, Lauret, GJ, Ricciardi, W, Ferket, B, Teijink, J, Spronk, S, et al. Lifestyle interventions in patients with coronary heart disease: a systematic review. Am J Prev Med. 2013; 45(2):207-16.
4. Whalley, B, Rees, K, Davies, P, Bennett, P, Ebrahim, S, Liu, Z, et al. Psychological interventions for coronary heart disease. Cochrane Database Syst Rev. 2011; (8):CD002902.
5. Gulliksson, M, Burell, G, Vessby, B, Lundin, L, Toss, H, Svardsudd, K. Randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy vs standard treatment to prevent recurrent cardiovascular events in patients with coronary heart disease: Secondary Prevention in Uppsala Primary Health Care project (SUPRIM). Arch Intern Med. 2011; 171(2):134-40.
6. Orth-Gomer, K, Schneiderman, N, Wang, HX, Walldin, C, Blom, M, Jernberg, T. Stress reduction prolongs life in women with coronary disease: the Stockholm Women's Intervention Trial for Coronary Heart Disease (SWITCHD). Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2009; 2(1):25-32.

Rad: A03.02
Tillstånd: Kranskärlssjukdom
Åtgärd: Fysisk träning inom hjärtrehabilitering

Rekommendation

1	**2**	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Åtgärden har god effekt och en låg till måttlig kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår jämfört med standardbehandling.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Kranskärlssjukdom innebär en ökad risk för förtida död, sänkt livskvalitet och en negativ påverkan på arbetskapacitet.

Fysisk träning innebär regelbunden individanpassad fysisk träning utformad av fysioterapeut i syfte att minska risken av förtida död och sjukhusinläggning samt att öka livskvalitet och arbetskapacitet.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid kranskärlssjukdom ger fysisk träning inom hjärtrehabilitering

- en relativ riskreduktion med 26 procent på kardiell mortalitet jämfört med sedvanlig behandling (starkt vetenskapligt underlag)
- en förbättrad arbetskapacitet med 1,51 METs (högst uppnådd metabolisk ekvivalent) jämfört med sedvanlig behandling (starkt vetenskapligt underlag)
- en absolut ökning med 23 procentenheter av benmuskelstyrka jämfört med enbart aerob träning (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- en relativ riskreduktion med 31 procent avseende sjukhusinläggning jämfört med sedvanlig behandling (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av fysisk träning inom hjärtrehabilitering på livskvalitet vid kranskärlssjukdom.

Effekten av fysisk träning vid kranskärlssjukdom är av stor klinisk betydelse eftersom den kardiella mortaliteten sänks med 26 procent. Vidare ses minskad sjukhusinläggning samt en klinisk signifikant förbättring avseende METs och muskelfunktion. Denna effekt har stor betydelse för patientens fysiska och psykiska funktion och är särskilt värdefull för att förhindra uppkomsten av andra förvärvade livsstilsrelaterade sjukdomar. Effekten av fysisk träning kvarstår så länge fysisk träning bedrivs regelbundet.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår tre systematiska översikter [1-3]. Slutsatserna baseras på 4 757 personer för mortalitet, 1 202 personer för livskvalitet, 3 827 personer för METs, 225 personer för muskelfunktion samt 504 personer för sjukhusinläggning. Både patienter med akut koronarsyndrom och stabil ischemisk hjärtsjukdom ingår.

Träningsprogrammens längd varade från 12 till 36 veckor. Träningsfrekvensen varierade från 2 gånger per vecka upp till 5 gånger per vecka. Medeltalet var 3 gånger per vecka. Intensiteten vid konditionsträning var 60–80 procent av $VO_{2\ peak}$ och durationen var 20–60 minuter per gång. Muskelträning utfördes på 40–70 procent av 1 RM, 8–10 övningar, 2–3 gånger per vecka. Träningen bestod av konditionsträning alternativt en kombination av konditions- och muskelfunktionsträning. Kontrollgruppen erhöll ingen fysisk träning, med undantag av metaanalysen som studerat muskelfunktion och där kontrollgruppen erhöll aerob konditionsträning.

Saknas någon information i studierna?

Det behövs fler studier för att kunna dra slutsatser av effekten av fysisk träning inom hjärtrehabilitering på livskvalitet.

Hälsoekonomisk bedömning

Fysisk träning inom hjärtrehabilitering efter hjärtinfarkt genererade en låg till måttlig kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår för ett standardprogram jämfört med konventionell vård alternativt ett förlängt rehabiliteringsprogram (viss hälsoekonomisk evidens).

Referenser

1. Heran, BS, Chen, JM, Ebrahim, S, Moxham, T, Oldridge, N, Rees, K, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. Cochrane Database Syst Rev. 2011; (7):CD001800.
2. Marzolini, S, Oh, PI, Brooks, D. Effect of combined aerobic and resistance training versus aerobic training alone in individuals with coronary artery disease: a meta-analysis (Structured abstract). European Journal of Preventive Cardiology; 2012. p. 81-94.
3. Sandercock, GR, Cardoso, F, Almodhy, M, Pepera, G. Cardiorespiratory fitness changes in patients receiving comprehensive outpatient cardiac rehabilitation in the UK: a multicentre study. Heart. 2012.

Rad: A03.03
Tillstånd: Kranskärlssjukdom
Åtgärd: Stöd att sluta röka

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Rökstopp har en mycket god effekt på både kranskärlssjukdom och andra sjukdomar. Åtgärden påverkar livslängden.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Kranskärlssjukdom är ett av våra största folkhälsoproblem och trots att överlevnaden har ökat så orsakar hjärt-kärlsjukdomar cirka 45 procent av alla dödsfall i Sverige.

Det finns ett flertal riskfaktorer för att drabbas av hjärt-kärlsjukdomar, dels genetiska och dels sådana som är kopplade till vår livsstil. Rökning hör till en av de större riskfaktorerna och det finns ett väletablerat samband mellan rökning och hjärt-kärlsjukdomar. Observationsstudier har uppskattat att rökstopp minskar mortalitet och återinsjuknande i hjärt-kärlsjukdomar.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid kranskärlssjukdom ger rökstopp

- en relativ riskreduktion med 36 procent på mortalitet jämfört med fortsatt rökning (begränsat vetenskapligt underlag)
- en relativ riskreduktion med 32 procent på återinsjuknande i hjärtinfarkt jämfört med fortsatt rökning (begränsat vetenskapligt underlag).

Effekten av rökstopp efter kranskärlssjukdom är kliniskt relevant eftersom det sammanlagda resultatet i metaanalysen visar på att rökstopp minskar dödlighet. Den systematiska översikten kunde inte fastställa hur snabbt reduceringen av dödlighet minskade efter rökstopp, men en möjlig slutsats var att risken minskade redan inom två år efter rökstopp (som var den kortaste uppföljningstiden i den systematiska översikten). Dock finns det vissa motsatta resultat i studierna som granskade rökstopp kontra fortsatt rökning efter infarkt, där två studier visade på att efterföljande död efter infarkt var högre hos dem som slutade röka, tre studier visade att de som slutade röka hade lägre dödlighet och fem studier fann endast små skillnader mellan dem som slutade röka och dem som fortsatte att röka.

Åtta studier i studieöversikten visade också på återinsjuknande i hjärtinfarkt för rökstopp kontra fortsatt rökning (n = 6 185), relativ risk 0,68 (95-procentigt konfidensintervall 0,57–0,82). Dessa resultat var dock vanligtvis rapporterade som ”total events” i stället för per individ, och det var svårt att avgöra till exempel bias.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en systematisk översikt varav en randomiserade kontrollerade studier och 19 observationsstudier [1]. Slutsatserna baseras på 12 603 personer för mortalitet och för 6 185 för återinsjuknande i hjärtinfarkt.

Saknas någon information i studierna?

För rökstopp vid kranskärlssjukdom saknas påverkan på livskvalitet.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Critchley, JA, Capewell, S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. JAMA. 2003; 290(1):86-97.

Rad: A04.01
Tillstånd: Efter hjärtinfarkt, PCI eller kranskärlskirurgi
Åtgärd: Identifiering av hjärtpatienter med nydebuterad depression

Rekommendation

1	2	3	4	**5**	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad. Det råder såväl underdiagnostisering som underbehandling. Med tillgängliga test får man dock en betydande andel falskt positiva eller falskt negativa resultat.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Depression hos hjärtpatienter har inte systematiskt uppmärksammats och förblir ofta obehandlad. En rad amerikanska studier visar att cirka 20 procent av hjärtpatienterna uppvisar depressionssymtom [1]. Det finns resultat som tyder på att behandling av depression (med läkemedel, psykosociala insatser eller båda) resulterar i en viss reduktion av depressiva symtom hos patienter efter hjärtinfarkt eller vid stabil kranskärlssjukdom [2]. Evidens saknas för behandling av patienter med hjärtsvikt, men även i denna patientgrupp är depression vanligt förekommande [3]. Flera instrument har provats för att upptäcka depression. De vanligaste instrumenten som har använts på hjärtpatienter är Beck Depression Inventory (BDI) [4] och Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) [5]. Underlaget syftar till att belysa vilken validitet dessa instrument har för att identifiera patienter med depression bland hjärtpatienter samt vilken påverkan på utfall av depression identifiering med dessa instrument har.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Efter hjärtinfarkt, PCI eller kranskärlskirurgi (CABG) har diagnostisering med

- Beck depression inventory (BDI) 82–88 procents sensitivitet och 58–78 procents specificitet för att påvisa depression vid en cut off score på ≥ 10 (begränsat vetenskapligt underlag)
- Beck depression inventory II (BDI II) 89–91 procents sensitivitet och 74–78 procents specificitet för att påvisa depression vid en cut off score på ≥ 14 (begränsat vetenskapligt underlag)
- Hospital anxiety and depression scale (HADS) 38,9 procents sensitivitet och 94,2 procents specificitet för att påvisa depression vid en cut off score på ≥ 8 (begränsat vetenskapligt underlag).

BDI och HADS har använts i flera studier på hjärtpatienter, i både USA, Europa och Sverige.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Det saknas information i studierna om biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en systematisk översikt [2] och en *diagnostic accuracy* studie [6]. I den systematiska översikten hade majoriteten av studiedeltagarna varit hospitaliserade i samband med en akut hjärtinfarkt eller svikt. I den diagnostiska studien rekryterades alla patienter från ett sjukhus i Australien, medan de var hospitaliserade efter hjärtinfarkt, PCI eller CABG.

Slutsatserna baseras på 831 personer för BDI, 1 326 personer för BDI II och 193 personer för HADS.

Skalorna som har studerats (BDI och HADS) är enkla att använda både för patienter och personal, har klara gränsvärden och har använts i flera svenska studier som till exempel Koertge 2008 [7].

Saknas någon information i studierna?

Det saknas randomiserade kontrollerade studier som har studerat vilken påverkan diagnostisering med dessa instrument har på utfall av behandling.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Thombs, BD, Bass, EB, Ford, DE, Stewart, KJ, Tsilidis, KK, Patel, U, et al. Prevalence of depression in survivors of acute myocardial infarction. Journal of general internal medicine. 2006; 21(1):30-8.
2. Thombs, BD, Roseman, M, Coyne, JC, de Jonge, P, Delisle, VC, Arthurs, E, et al. Does evidence support the American Heart Association's recommendation to screen patients for depression in cardiovascular care? An updated systematic review. PLoS One. 2013; 8(1):e52654.
3. Rutledge, T, Reis, VA, Linke, SE, Greenberg, BH, Mills, PJ. Depression in heart failure a meta-analytic review of prevalence, intervention effects, and associations with clinical outcomes. J Am Coll Cardiol. 2006; 48(8):1527-37.
4. Beck, AT, Ward, CH, Mendelson, M, Mock, J, Erbaugh, J. An inventory for measuring depression. Archives of general psychiatry. 1961; 4:561-71.
5. Bjelland, I, Dahl, AA, Haug, TT, Neckelmann, D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. Journal of psychosomatic research. 2002; 52(2):69-77.
6. Stafford, L, Berk, M, Jackson, HJ. Validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale and Patient Health Questionnaire-9 to screen for depression in patients with coronary artery disease. General hospital psychiatry. 2007; 29(5):417-24.

7. Koertge, J, Janszky, I, Sundin, O, Blom, M, Georgiades, A, Laszlo, KD, et al. Effects of a stress management program on vital exhaustion and depression in women with coronary heart disease: a randomized controlled intervention study. J Intern Med. 2008; 263(3):281-93.

Rad: A05.01
Tillstånd: Hjärtsjukdom och nydebuterad depression
Åtgärd: Behandling av depression

Rekommendation

1	2	3	**4**	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad och det råder underbehandling.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Det finns ett flertal riskfaktorer för att drabbas av hjärt-kärlsjukdomar, dels genetiska, dels psykosociala. Depression har, i en rad prospektiva studier, visat sig vara associerad till progression av ateroskleros [1], större risk för kardiovaskulära händelser [2], högre risk för nya händelser efter insjuknande samt högre risk för mortalitet [3]. Bland patienter med hjärtinfarkt, fördubblar depression risken för förtidig död [4]. Dock är depression hos hjärtpatienter inte systematiskt uppmärksammad och förblir ofta obehandlad.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid hjärtsjukdom och nydebuterad depression ger behandling av depression

- med antidepressiva läkemedel och psykoterapi ingen effekt på mortalitet jämfört med sedvanlig behandling (begränsat vetenskapligt underlag)
- med hjärtrehabilitering en absolut riskreduktion på 1,6 procentenheter på mortalitet jämfört med sedvanlig behandling (begränsat vetenskapligt underlag)
- med antidepressiva läkemedel, stresshantering, KBT, telefonrådgivning eller telefonrådgivning i kombinatinon med antidepressiva läkemedel en förbättring på fysisk hälsorelaterad livskvalitet (standardiserad medelskillnad (SMD) 0,29) och mental hälsorelaterad livskvalitet (SMD 0,14) jämfört med sedvanlig behandling eller placebo (begränsat vetenskapligt underlag)

- med antidepressiva läkemedel ingen effekt på återinsjuknade i hjärt-kärlsjukdom jämfört med placebo eller inga antidepressiva läkemedel (begränsat vetenskapligt underlag)
- med antidepressiva läkemedel och psykoterapi en absolut riskreduktion på 2,9 procentenheter på kardiovaskulära händelser inklusive död jämfört med sedvanlig behandling (begränsat vetenskapligt underlag)
- med hjärtrehabilitering en absolut riskreduktion på 1,7 procentenheter på kardiovaskulära händelser inklusive död jämfört med sedvanlig behandling (begränsat vetenskapligt underlag).

De ovanstående påvisade effekterna av behandling av depression efter hjärtsjukdom avseende minskad risk för kardiovaskulära händelser, död och förbättrad livskvalitet är kliniskt relevanta. De inkluderade systematiska översikterna underestimerar möjligen effekterna av behandlingen av depression för progressionen av hjärtsjukdom eftersom ingen av de citerade studierna hade en uppföljning som varat längre än två år. Två väl genomförda svenska studier kring multifaktoriell psykosocial rehabilitering av hjärtpatienter gav betydande resultat på mortalitet först efter nio års uppföljning [5, 6].

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Det saknas information i studierna om biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår tre systematiska översikter [7-9]. Slutsatserna baseras på 369 personer för mortalitet efter behandling med antidepressiva läkemedel, 7 291 personer för mortalitet efter behandling med antidepressiva och psykoterapi, 6 026 personer för mortalitet efter hjärtrehabilitering, 2 105 personer för livskvalitet, 707 personer för återinsjuknande i hjärt-kärlsjukdom efter behandling med antidepressiva läkemedel, 5 917 personer för kardiovaskulära händelser inklusive död efter behandling med antidepressiva och psykoterapi samt 5 301 personer för kardiovaskulära händelser inklusive död efter hjärtrehabilitering.

Läkemedelsinterventioner genomfördes med SSRI-preparat (SSRI = selective serotonin reuptake inhibitor) som också används i Sverige. Olika former av kognitiv beteendeterapi har använts i studierna och dessa är tillgängliga i Sverige. Hjärtrehabiliteringsprogram innehåller oftast fysisk träning individuellt eller i grupp samt hälsoupplysning. Dock är det något oklart vad som exakt har ingått i behandlingen psykoterapi respektive hjärtrehabiliteringsprogram i de inkluderade studierna. Kontrollgrupper har erhållit sedvanlig medicinsk uppföljning av varierande intensitet.

Saknas någon information i studierna?

Det saknas studier med längre behandlingsperioder och större behandlingsintensitet. Det saknas också studier med längre uppföljning än två år.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Whooley, MA, de Jonge, P, Vittinghoff, E, Otte, C, Moos, R, Carney, RM, et al. Depressive symptoms, health behaviors, and risk of cardiovascular events in patients with coronary heart disease. JAMA. 2008; 300(20):2379-88.
2. Meijer, A, Conradi, HJ, Bos, EH, Thombs, BD, van Melle, JP, de Jonge, P. Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: a meta-analysis of 25 years of research. General hospital psychiatry. 2011; 33(3):203-16.
3. Davidson, KW, Burg, MM, Kronish, IM, Shimbo, D, Dettenborn, L, Mehran, R, et al. Association of anhedonia with recurrent major adverse cardiac events and mortality 1 year after acute coronary syndrome. Archives of general psychiatry. 2010; 67(5):480-8.
4. van Melle, JP, de Jonge, P, Spijkerman, TA, Tijssen, JG, Ormel, J, van Veldhuisen, DJ, et al. Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: a meta-analysis. Psychosom Med. 2004; 66(6):814-22.
5. Gulliksson, M, Burell, G, Vessby, B, Lundin, L, Toss, H, Svardsudd, K. Randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy vs standard treatment to prevent recurrent cardiovascular events in patients with coronary heart disease: Secondary Prevention in Uppsala Primary Health Care project (SUPRIM). Arch Intern Med. 2011; 171(2):134-40.
6. Orth-Gomer, K, Schneiderman, N, Wang, HX, Walldin, C, Blom, M, Jernberg, T. Stress reduction prolongs life in women with coronary disease: the Stockholm Women's Intervention Trial for Coronary Heart Disease (SWITCHD). Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2009; 2(1):25-32.
7. O'Neil, A, Sanderson, K, Oldenburg, B, Taylor, CB. Impact of depression treatment on mental and physical health-related quality of life of cardiac patients: a meta-analysis. J Cardiopulm Rehabil Prev. 2011; 31(3):146-56.
8. Pizzi, C, Rutjes, AW, Costa, GM, Fontana, F, Mezzetti, A, Manzoli, L. Meta-analysis of selective serotonin reuptake inhibitors in patients with depression and coronary heart disease. Am J Cardiol. 2011; 107(7):972-9.
9. Rutledge, T, Redwine, LS, Linke, SE, Mills, PJ. A meta-analysis of mental health treatments and cardiac rehabilitation for improving clinical outcomes and depression among patients with coronary heart disease. Psychosom Med. 2013; 75(4):335-49.

Rad: A06.01
Tillstånd: Kranskärlssjukdom och förhöjda blodfetter
Åtgärd: Fibrat

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	**8**	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Det finns andra åtgärder som har bättre effekt vid tillståndet. Fibrater kan övervägas när statiner inte kan ges.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Kranskärlssjukdom är ett allvarligt tillstånd med hög risk för framtida sjuklighet och död. Förhöjda nivåer av LDL-kolesterol är kopplade till ökad risk för sjuklighet. Sänkning av LDL-kolesterol minskar risken för återinsjuknande i hjärt-kärlsjukdom hos patienter med kranskärlssjukdom. Läkemedel av klassen fibrater sänker triglycerider, ökar HDL-kolesterol och minskar LDL-kolesterol med 20–35 procent.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid kranskärlssjukdom och förhöjda blodfetter ger fibrat

- ingen minskning av total dödlighet jämfört med placebo (begränsat vetenskapligt underlag)
- en absolut riskreduktion på 2,9 procentenheter för det kombinerade utfallet fatal och icke-fatal hjärtinfarkt jämfört med placebo (begränsat vetenskapligt underlag)
- en relativ riskreduktion på 19 procent för icke-fatal hjärtinfarkt jämfört med placebo (begränsat vetenskapligt underlag).

För hela populationen inkluderande primär- och sekundärprevention kan det föreligga en klinisk relevant minskning av det kombinerade utfallet fatal och icke-fatal hjärtinfarkt respektive icke-fatal hjärtinfarkt vid fibratbehandling.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Fibratbehandling kan medföra biverkningar, de vanligaste är gastrointestinala.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en metaanalys. Slutsatserna baseras på 45 058 personer både med och utan tidigare kranskärlssjukdom [1].

Saknas någon information i studierna?

Separat information för individer med och utan tidigare kranskärlssjukdom saknas. Vidare redovisas inte antal icke-fatala hjärtinfarkter per behandlingsarm separat.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Jun, M, Foote, C, Lv, J, Neal, B, Patel, A, Nicholls, SJ, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2010; 375(9729):1875-84.

Rad: A06.02
Tillstånd: Kranskärlssjukdom och förhöjda blodfetter
Åtgärd: Statinbehandling

Rekommendation

1	**2**	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad och effekten av behandlingen är god.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Kranskärlssjukdom är ett tillstånd med hög risk för framtida sjuklighet och död. Förhöjda nivåer av LDL-kolesterol är kopplade till ökad risk för sjuklighet. Läkemedel av klassen statiner sänker LDL-kolesterol och det vetenskapliga underlaget för att använda detta läkemedel i sekundärpreventiv behandling är stort.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid kranskärlssjukdom och förhöjda blodfetter ger statinbehandling

- en absolut riskreduktion med 1,2 procentenheter under fem år för att avlida jämfört med placebo (starkt vetenskapligt underlag)
- en absolut riskreduktion med 1,4 procentenheter under fem år för att avlida i kranskärlssjukdom jämfört med placebo (starkt vetenskapligt underlag)

- en absolut riskreduktion med 3,0 procentenheter under fem år för hjärtinfarkt jämfört med placebo (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- en absolut riskreduktion med 2,7 procentenheter under fem år för revaskularisering jämfört med placebo (starkt vetenskapligt underlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Statinbehandling kan medföra biverkningar, de vanligaste är gastrointestinala och muskulära.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en metaanalys baserad på 14 randomiserade kontrollerade studier. Slutsatserna baseras på 42 131 personer med tidigare känd kranskärlssjukdom [1].

Saknas någon information i studierna?

Resultaten av behandlingen redovisas ofta tillsammans för primär- och sekundärprevention. Studien ger inte heller information om de enskilda statinernas effekt, och således har statinbehandling som klasseffekt utvärderats.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Baigent, C, Keech, A, Kearney, PM, Blackwell, L, Buck, G, Pollicino, C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet. 2005; 366(9493):1267-78.

Rad: A07.01
Tillstånd: Kranskärlssjukdom behandlad med statiner
Åtgärd: Ezetimib som tillägg

Rekommendation

1	2	3	4	5	**6**	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad. Starkt vetenskapligt underlag föreligger för att åtgärden jämfört med enbart simvastatinbehandling inte har effekt på mortalitet, men minskar risken för hjärtinfarkt.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Kranskärlssjukdom medför förhöjd risk för framtida sjuklighet och död. Förhöjda nivåer av LDL-kolesterol är en av de mest väletablerade riskfaktorerna för utveckling av kranskärlssjukdom och död. Ezetimib sänker LDL-kolesterolnivåerna i blodet.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

För patienter med kranskärlssjukdom som behandlas med simvastatin ger ezetimib som tillägg

- ingen effekt på mortalitet jämfört med simvastatin i monoterapi (starkt vetenskapligt underlag)
- minskad risk för fatal och icke-fatal hjärtinfarkt jämfört med simvastatin i monoterapi (starkt vetenskapligt underlag)
- minskad risk för icke-fatal hjärtinfarkt jämfört med simvastatin i monoterapi (starkt vetenskapligt underlag)
- ingen effekt på all typ av revaskularisering 30 dagar efter randomisering (starkt vetenskapligt underlag)
- minskad risk för akut revaskularisering 30 dagar efter randomisering jämfört med simvastatin i monoterapi (starkt vetenskapligt underlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Statinbehandling i kombination med ezetimib kan medföra biverkningar. De vanligaste är gastrointestinala och muskulära biverkningar.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en större randomiserad kontrollerad studie med patienter som inom de tio dagarna innan randomisering drabbats av ett akut koronärt syndrom [1]. Patienterna randomiserades till simvastatin i monoterapi eller kombinationen simvastatin och ezetimib. Patienterna följdes därefter i sju år med avseende på allvarliga hjärtkärlhändelser.

Saknas någon information i studierna?

Nej, studien är välgjord och kan appliceras på svenska förhållanden.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar, eftersom Socialstyrelsen har sökt efter hälsoekonomiskt underlag men inte funnit något relevant material.

Referenser

1. Cannon, CP, Blazing, MA, Giugliano, RP, McCagg, A, White, JA, Theroux, P, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med. 2015; 372(25):2387-97.

Rad: A07.02
Tillstånd: Kranskärlssjukdom behandlad med statiner
Åtgärd: Fibrat som tillägg

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	**9**	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad och det vetenskapliga underlaget är otillräckligt på viktiga effektmått.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Etablerad kranskärlssjukdom utgör hög risk för framtida sjuklighet och död. Förhöjda nivåer av LDL-kolesterol är kopplade till ökad risk för hjärt-kärlsjukdom och död. Sänkning av LDL-kolesterol minskar risken för återinsjuknande i hjärt-kärlsjukdom hos patienter med kranskärlssjukdom. Läkemedel av klassen fibrater sänker triglycerider, ökar HDL-kolesterol och minskar LDL-kolesterol med 20–35 procent.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av fibrat som tillägg vid kranskärlssjukdom behandlad med statiner på hjärtinfarkt och dödlighet.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Statinbehandling i kombination med fibrat kan medföra biverkningar, de vanligaste är gastrointestinala och muskulära.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en randomiserad studie där alla patienter hade en ökad risk för hjärt-kärlsjukdom men bara 37 procent hade tidigare kardiovaskulär sjukdom [1].

Saknas någon information i studierna?

Information om effekt av fibratbehandling i en population med enbart kranskärlssjuka individer saknas.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Ginsberg, HN, Elam, MB, Lovato, LC, Crouse, JR, 3rd, Leiter, LA, Linz, P, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2010; 362(17):1563-74.

Rad: A08.01
Tillstånd: Kranskärlssjukdom behandlad med trombocythämmande läkemedel
Åtgärd: Testning av trombocytfunktionen för val av behandling

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	**10**	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Åtgärden har ingen effekt på viktiga effektmått.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Mätning av trombocytfunktion sker vanligen genom att trombocyterna (blodplättarna) utsätts för stimulering med efterföljande mätning av reaktiviteten. Det finns i dag flera tillgängliga metoder, men ingen metod som kombinerar lättillgänglighet, enkel hantering och gott prediktivt värde eller förmåga att skilja ut patienter med hög risk för framtida hjärt-kärlhändelser.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid kranskärlssjukdom behandlad med trombocythämmande läkemedel ger testning av trombocytfunktionen

- ingen effekt på mortalitet jämfört med att inte testa trombocytfunktionen (begränsat vetenskapligt underlag)
- ingen effekt på hjärtinfarkt jämfört med att inte testa trombocytfunktionen (begränsat vetenskapligt underlag).

Mätning av trombocytfunktion bedömer blodplättarnas förmåga att reagera på ett enskilt stimulus. Blodplättarna är dock komplicerade i sin struktur och funktion vilket gör att inget enskilt test ger en heltäckande bild av vare sig blodplättsaktiveringen eller risken för framtida hjärt-kärlhändelser.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår två randomiserade kontrollerade studier [1, 2]. Slutsatserna baseras på 4 654 personer för mortalitet och hjärtinfarkt. Ytterligare två studier hittades vid litteratursökningen med valdes bort på grund av få händelser och metodologiska svagheter [3, 4].

Saknas någon information i studierna?

Studierna är generellt för små för att kunna påvisa statistiskt säkerställda skillnader i död eller hjärtinfarkt och det föreligger i vissa fall metodologiska kvalitetsbrister.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Collet, JP, Cuisset, T, Range, G, Cayla, G, Elhadad, S, Pouillot, C, et al. Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting. N Engl J Med. 2012; 367(22):2100-9.
2. Price, MJ, Berger, PB, Teirstein, PS, Tanguay, JF, Angiolillo, DJ, Spriggs, D, et al. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. JAMA. 2011; 305(11):1097-105.
3. Hazarbasanov, D, Velchev, V, Finkov, B, Postadjian, A, Kostov, E, Rifai, N, et al. Tailoring clopidogrel dose according to multiple electrode aggregometry decreases the rate of ischemic complications after percutaneous coronary intervention. J Thromb Thrombolysis. 2012; 34(1):85-90.
4. Trenk, D, Stone, GW, Gawaz, M, Kastrati, A, Angiolillo, DJ, Muller, U, et al. A randomized trial of prasugrel versus clopidogrel in patients with high platelet reactivity on clopidogrel after elective percutaneous coronary intervention with implantation of drug-eluting stents: results of the TRIGGER-PCI (Testing Platelet Reactivity In Patients Undergoing Elective Stent Placement on Clopidogrel to Guide Alternative Therapy With Prasugrel) study. J Am Coll Cardiol. 2012; 59(24):2159-64.

Rad: A09.01
Tillstånd: Stabil angina pectoris eller akut kranskärlssjukdom utan ST-höjning, med tidigare obehandlad stenos i kranskärlen
Åtgärd: Läkemedelsballong i samband med PCI

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	**10**	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av åtgärden. Det finns effektiva och bättre dokumenterade alternativa behandlingar.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

PCI är i dag den dominerande behandlingsmetoden vid förträngningar i hjärtats kranskärl. Med hjälp av en ballong vidgas blodkärlet som därefter hålls öppet med ett stent (ett metallnät som expanderas). Både ballonger och stent kan vara behandlade med läkemedel för att minska risken för att blodkärlet blir trångt igen.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av läkemedelsballong i samband med PCI på dödlighet, hjärtinfarkt, stenttrombos och behov av ny PCI vid stabil angina pectoris eller akut kranskärlssjukdom utan ST-höjning, med tidigare obehandlad stenos i kranskärlen.

Eventuell klinisk relevans eller varaktighet av effekten går ej att bedöma baserat på tillgängliga studier.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en systematisk översikt baserad på åtta randomiserade kontrollerade studier. Slutsatserna baseras på 1 706 personer. Studierna har uttalad heterogenitet, kraftig bias och bristande överförbarhet till svenska förhållanden [1].

Två andra studier har utvärderats men de studerar in-stent restenoser och kan således inte ligga tillgrund för den aktuella frågeställningen.

En uppdaterad litteratursökning gjordes 2015-03-11. Socialstyrelsens bedömning är dock att slutsatserna är oförändrade. Den nya litteraturen är tillagd i referenslistan [2].

Saknas någon information i studierna?

Studier, designade för att undersöka insjuknande i kliniska händelser såsom död och hjärtinfarkt samt hur utfallet skulle bli om dagens evidensbaserade läkemedelsbehandling skulle ha använts, saknas.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Fröhlich, GM, Lansky, AJ, Ko, DT, Archangelidi, O, De Palma, R, Timmis, A, et al. Drug eluting balloons for de novo coronary lesions - a systematic review and meta-analysis. BMC medicine. 2013; 11:123.
2. Liistro, F, Porto, I, Angioli, P, Grotti, S, Ducci, K, Falsini, G, et al. Elutax paclitaxel-eluting balloon followed by bare-metal stent compared with Xience V drug-eluting stent in the treatment of de novo coronary stenosis: a randomized trial. Am Heart J. 2013; 166(5):920-6.

Rad: A10.01
Tillstånd: Återförträngning i stent (in-stent restenos)
Åtgärd: Läkemedelsballong i samband med PCI

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	**8**	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt på viktiga effektmått.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

PCI är i dag den dominerande behandlingsmetoden vid förträngningar i hjärtats kranskärl. Med hjälp av en ballong vidgas blodkärlet som därefter hålls öppet med ett stent (ett metallnät som expanderas). Både ballonger och stent kan vara behandlade med läkemedel för att minska risken att blodkärlet blir trångt igen.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av läkemedelsballong i samband med PCI av återförträngning i stent (in-stent restenos) på död, hjärtinfarkt, stenttrombos och förnyad återförträngning i stent.

Eventuell kliniskt relevant effekt går inte att bedöma eftersom studiernas storlek och design inte medför att slutsatser kan dras.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Det saknas information i studierna om biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

I ovanstående bedömning ingår en metaanalys [1] och en randomiserad kontrollerad studie [2]. Slutsatserna baseras på 1 003 personer.

Interventionsgruppen fick behandling mot förnyad återförträngning i stent med läkemedelsavgivande ballong och kontrollgruppen fick antingen läkemedelsavgivande stent eller obehandlad ballong.

En uppdaterad litteratursökning gjordes 2015-03-11. Socialstyrelsens bedömning är dock att slutsatserna är oförändrade. Den nya litteraturen är tillagd i referenslistan [3-5].

Saknas någon information i studierna?

Studierna var alltför små för att några säkra slutsatser skulle kunna dras.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Indermuehle, A, Bahl, R, Lansky, AJ, Froehlich, GM, Knapp, G, Timmis, A, et al. Drug-eluting balloon angioplasty for in-stent restenosis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Heart. 2013; 99(5):327-33.
2. Byrne, RA, Neumann, FJ, Mehilli, J, Pinieck, S, Wolff, B, Tiroch, K, et al. Paclitaxel-eluting balloons, paclitaxel-eluting stents, and balloon angioplasty in patients with restenosis after implantation of a drug-eluting stent (ISAR-DESIRE 3): a randomised, open-label trial. Lancet. 2013; 381(9865):461-7.
3. Alfonso, F, Perez-Vizcayno, MJ, Cardenas, A, Garcia Del Blanco, B, Seidelberger, B, Iniguez, A, et al. A randomized comparison of drug-eluting balloon versus everolimus-eluting stent in patients with bare-metal stent-in-stent restenosis: the RIBS V Clinical Trial (Restenosis Intra-stent of Bare Metal Stents: paclitaxel-eluting balloon vs. everolimus-eluting stent). J Am Coll Cardiol. 2014; 63(14):1378-86.
4. Habara, S, Iwabuchi, M, Inoue, N, Nakamura, S, Asano, R, Nanto, S, et al. A multicenter randomized comparison of paclitaxel-coated balloon catheter with conventional balloon angioplasty in patients with bare-metal stent restenosis and drug-eluting stent restenosis. Am Heart J. 2013; 166(3):527-33.
5. Xu, B, Gao, R, Wang, J, Yang, Y, Chen, S, Liu, B, et al. A prospective, multicenter, randomized trial of paclitaxel-coated balloon versus paclitaxel-eluting stent for the treatment of drug-eluting stent in-stent restenosis: results from the PEPCAD China ISR trial. JACC Cardiovascular interventions. 2014; 7(2):204-11.

Rad: A11.01
Tillstånd: Stabil eller akut kranskärlssjukdom utan ST-höjning med komplicerad proximal LAD-stenos, trekärlsjukdom, huvudstamsstenos eller andra komplicerande kliniska faktorer
Åtgärd: Multidisciplinär konferens för ställningstagande till revaskularisering

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor svårighetsgrad och valet av behandlingsmetod kan ha stor effekt på överlevnad, hjärtinfarktrisk och risk för återfall. Därför är det viktigt att olika specialister tillsammans tar ställning till vilken behandling som är lämpligast i det enskilda fallet.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Ischemisk hjärtsjukdom orsakas av ateroskleros i hjärtats kranskärl vilket leder till myokardischemi. Möjliga behandlingar innefattar medicinsk terapi eller revaskularisering med antingen koronar angioplastik, PCI eller kranskärlskirurgi (CABG, coronary artery bypass grafting). Vid multidisciplinär konferens deltar specialister inom åtminstone thoraxkirurgi, kardiologi samt interventionell kardiologi och tar ställning till den lämpligaste behandlingen att föreslå den enskilda patienten.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av multidisciplinär konferens för ställningstagande till revaskularisering vid stabil eller akut kranskärlssjukdom utan ST-höjning med komplicerad proximal LAD-stenos, trekärlssjukdom, huvudstamsstenos eller andra komplicerande kliniska faktorer.

För en person med komplicerad kranskärlssjukdom kan valet av behandlingsmetod ha stor effekt på överlevnad, hjärtinfarktrisk och risk för återfall, varför ställningstagande till vilken behandling som är bäst lämpad i det enskilda fallet är en grannlaga uppgift. Det råder internationell samstämmighet om att multidisciplinär konferens ökar möjligheten till ett välunderbyggt ställningstagande till lämplig behandling [1].

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

Det saknas studier som utvärderar effekten av multidisciplinär konferens på utfall av behandlingen. I granskningen ingår fem systematiska översikter [2-6], en översikt [7] och två riktlinjer från Europeiska hjärtförbundet (ESC) [1, 8]. Ingen studie har utvärderat effekten av multidisciplinär konferens vid ställningstagande till revaskularisering. Däremot rekommenderas multidisciplinär konferens i såväl riktlinjer från ESC samt i flera av översikterna som ingår i granskningen.

Saknas någon information i studierna?

Det saknas studier som utvärderat ett multidisciplinärt arbetssätt vid ställningstagande till revaskularisering.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Montalescot, G, Sechtem, U, Achenbach, S, Andreotti, F, Arden, C, Budaj, A, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2013; 34(38):2949-3003.
2. Hlatky, MA, Boothroyd, DB, Bravata, DM, Boersma, E, Booth, J, Brooks, MM, et al. Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions for multivessel disease: a collaborative analysis of individual patient data from ten randomised trials (Structured abstract). Lancet; 2009. p. 1190-7.
3. Lee, MS, Yang, T, Dhoot, J, Iqbal, Z, Liao, H. Meta-analysis of studies comparing coronary artery bypass grafting with drug-eluting stenting in patients with diabetes mellitus and multivessel coronary artery disease. Am J Cardiol. 2010; 105(11):1540-4.
4. Deb, S, Wijeysundera, HC, Ko, DT, Tsubota, H, Hill, S, Fremes, SE. Coronary artery bypass graft surgery vs percutaneous interventions in coronary revascularization: a systematic review. JAMA. 2013; 310(19):2086-95.
5. Athappan, G, Chacko, P, Patvardhan, E, Gajulapalli, RD, Tuzcu, EM, Kapadia, SR. Late stroke: comparison of percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting in patients with multivessel disease and unprotected left main disease: a meta-analysis and review of literature. Stroke; a journal of cerebral circulation. 2014; 45(1):185-93.
6. Sipahi, I, Akay, MH, Dagdelen, S, Blitz, A, Alhan, C. Coronary artery bypass grafting vs percutaneous coronary intervention and long-term mortality and morbidity in multivessel disease: meta-analysis of randomized clinical trials of the arterial grafting and stenting era. JAMA internal medicine. 2014; 174(2):223-30.

7. Head, SJ, Kaul, S, Mack, MJ, Serruys, PW, Taggart, DP, Holmes, DR, Jr., et al. The rationale for Heart Team decision-making for patients with stable, complex coronary artery disease. Eur Heart J. 2013; 34(32):2510-8.
8. Hamm, CW, Bassand, JP, Agewall, S, Bax, J, Boersma, E, Bueno, H, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2011; 32(23):2999-3054.

Rad: A12.01
Tillstånd: Stabil eller akut kranskärlssjukdom utan ST-höjning med trekärlsjukdom, och beräknat eller uppskattat SYNTAX score > 22 eller diabetes
Åtgärd: Kranskärlskirurgi

Rekommendation

1	2	**3**	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Tillståndet har en stor svårighetsgrad och åtgärden har bättre effekt än PCI vid tillståndet.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Kranskärlskirurgi (CABG, coronary artery bypass grafting) innebär öppen hjärtkirurgi med sternotomi och hjärt-lungmaskin. Alternativa behandlingar innefattar koronar angioplastik, PCI eller medicinsk behandling. SYNTAX score är ett angiografiskt graderingsverktyg för att bedöma komplexiteten av kranskärlssjukdom där höga värden indikerar mer komplicerad anatomi för koronarpatologin.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid stabil eller akut kranskärlssjukdom utan ST-höjning med trekärlssjukdom, och beräknat eller uppskattat SYNTAX score > 22 eller diabetes ger CABG

- 5,1 procent absolut riskreduktion på 5-årsmortalitet jämfört med PCI hos patienter med SYNTAX score > 22 (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- 5,4 procent absolut riskreduktion på 5-årsmortalitet jämfört med PCI hos patienter med diabetes (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- 6,5 procent absolut riskreduktion på 5-årsrisk för hjärtinfarkt jämfört med PCI hos patienter med SYNTAX score > 22 (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- 7,9 procent absolut riskreduktion på 5-årsrisk för hjärtinfarkt jämfört med PCI hos patienter med diabetes (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- ingen signifikant skillnad i risk för stroke i subgruppen SYNTAX score > 22 med reservation för lågt antal händelser i subgruppsanalysen (begränsat vetenskapligt underlag)
- 2,8 procent absolut riskökning på 5-årsrisk för stroke jämfört med PCI hos patienter med diabetes (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

CABG är behäftad med risk för ett flertal komplikationer där de av störst betydelse är neurologiska komplikationer i form av stroke och kognitiv dysfunktion, sårinfektion, perioperativ hjärtinfarkt samt postoperativ njursvikt.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår två randomiserade kontrollerade studier [1, 2]. De två studierna grundar sig på samma ursprungsmaterial men med olika uppföljningstid. Slutsatserna baseras på 1 215 personer för mortalitet vid SYNTAX score > 22, oklart antal personer för mortalitet hos en subgrupp med diabetes, 1 215 personer för hjärtinfarkt vid SYNTAX score > 22, oklart antal personer för hjärtinfarkt hos en subgrupp med diabetes, 1 215 patienter för stroke vid SYNTAX score > 22 och oklart antal personer för stroke hos en subgrupp med diabetes.

Det finns också en systematisk översikt publicerad [3] i vilken resultat från de randomiserade kontrollerade studierna ingår [1, 2]. Någon metaanalys har ej gjorts i den systematiska översikten och den tabelleras därför ej. För gruppen med diabetes är resultaten i översiktens refererade studier i linje med de som rapporterats här. För gruppen med SYNTAX score > 22 finns enbart resultat från SYNTAX-studien att tillgå. I granskningen ingår även publikationen med 12-månadersresultat från SYNTAX-studien men denna tabelleras ej eftersom femårsresultat valts i stället [4].

En uppdaterad litteratursökning gjordes 2015-03-11. Socialstyrelsens bedömning är dock att slutsatserna är oförändrade. Den nya litteraturen är tillagd i referenslistan [5].

Saknas någon information i studierna?

Det saknas studier som jämför revaskularisering mot modern medicinsk behandling. Ytterligare studier som subgrupperat patienter utifrån SYNTAX

score fattas. Ingen metaanalys är gjord för att utvärdera resultaten hos patientgruppen med diabetes.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Mohr, FW, Morice, MC, Kappetein, AP, Feldman, TE, Stahle, E, Colombo, A, et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. Lancet. 2013; 381(9867):629-38.
2. Farkouh, ME, Domanski, M, Sleeper, LA, Siami, FS, Dangas, G, Mack, M, et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. N Engl J Med. 2012; 367(25):2375-84.
3. Deb, S, Wijeysundera, HC, Ko, DT, Tsubota, H, Hill, S, Fremes, SE. Coronary artery bypass graft surgery vs percutaneous interventions in coronary revascularization: a systematic review. JAMA. 2013; 310(19):2086-95.
4. Serruys, PW, Morice, MC, Kappetein, AP, Colombo, A, Holmes, DR, Mack, MJ, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. N Engl J Med. 2009; 360(10):961-72.
5. Hakeem, A, Garg, N, Bhatti, S, Rajpurohit, N, Ahmed, Z, Uretsky, BF. Effectiveness of percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents compared with bypass surgery in diabetics with multivessel coronary disease: comprehensive systematic review and meta-analysis of randomized clinical data. Journal of the American Heart Association. 2013; 2(4):e000354.

Rad: A13.01

Tillstånd: Stabil angina pectoris, CCS I–II, med påvisbar lindrig till måttlig ischemi

Åtgärd: Kranskärlsröntgen för möjlighet till revaskularisering

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	**7**	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad och det saknas vetenskapligt stöd för att åtgärden gör nytta.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Stabil kranskärlssjukdom, som beror på åderförträngning i hjärtats blodkärl, medför inskränkningar i hjärtats förmåga att arbeta på grund av syrebrist. Vanliga symtom är central bröstsmärta eller andfåddhet framför allt vid ansträngning (angina pectoris). Utredningen är primärt icke-invasiv och innebär olika funktionstester. Vid diagnos påbörjas behandling med läkemedel. Vid otillräcklig effekt eller misstanke om syrebrist kan utredningen utökas med kranskärlsröntgen. Tillståndet kan efter kranskärlsröntgen behandlas med PCI eller öppen hjärtkirurgi.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av kranskärlsröntgen som led i utredning och behandling på mortalitet vid stabil angina pectoris, CCS I–II, med påvisbar lindrig till måttlig ischemi.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Kranskärlsröntgen är en invasiv undersökning som har en förhållandevis stor risk för komplikationer (1–3 procent).

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en randomiserad studie vars substudie [1] har värderats och resulterat i ovanstående bedömning. Slutsatserna baseras på data från 1 381 personer för effektmåttet dödlighet. Totalt 115 personer avled inom ramen för studien.

Saknas någon information i studierna?

Studierna är inte primärt designade för att utvärdera den avsedda åtgärden eftersom alla patienter genomgick kranskärlsröntgen. Vidare har studierna för få deltagare för att utvärdera effekten av intervention vid det avsedda tillståndet. Således saknas adekvat underlag för kranskärlsröntgen som led i utredning och behandling av mild till måttlig stabil angina pectoris med ischemi.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Shaw, LJ, Weintraub, WS, Maron, DJ, Hartigan, PM, Hachamovitch, R, Min, JK, et al. Baseline stress myocardial perfusion imaging results and outcomes in patients with stable ischemic heart disease randomized to optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention. Am Heart J. 2012; 164(2):243-50.

Rad: A14.01
Tillstånd: Stabil angina pectoris, gränssignifikant stenos vid kranskärlsröntgen
Åtgärd: Intrakoronar tryckmätning för beslut om revaskularisering

Rekommendation

1	2	**3**	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Åtgärden har god effekt och tillståndet har en måttlig svårighetsgrad.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Frågeställningen gäller om beslut om revaskularisering ska avgöras efter bedömning av stenosgrad vid kranskärlsröntgen med hjälp av ögonmått eller med intrakoronar tryckmätning i tillägg till ögonmåttsbedömningen av stenosgraden. Graden av stenos i ett kranskärl är svår att avgöra med ögat. Traditionellt anses en stenos som blockerar 50 procent av kranskärlets diameter vara “signifikant”, det vill säga symtomgivande och prognostiskt ogynnsam.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid stabil angina pectoris, gränssignifikant stenos vid kranskärlsröntgen, ger intrakoronar tryckmätning för beslut om revaskularisering

- en absolut riskreduktion på 5,1 procentenheter på det kombinerade utfallsmåttet mortalitet, hjärtinfarkt, revaskularisering jämfört med kranskärlsröntgen och bedömning med ögonmått (måttligt starkt vetenskapligt underlag)

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en randomiserad, kontrollerad multicenterstudie [1]. Slutsatserna baseras på 1 005 personer för det kombinerade utfallsmåttet mortalitet, hjärtinfarkt, revaskularisering.

I studien ingår personer med signifikanta stenoser (> 50 procent) i flera (minst två) kärl. Interventionsgruppen randomiserades till intrakoronar tryckmätning, vilket innebär att fraktionell flödesreserv (FFR) mättes och PCI gjordes enbart om FFR ≤ 0,8. Stenoser med FFR > 0,8 behandlades inte.

Kontrollgruppen fick angiografiguidad PCI, det vill säga operatören beslutade om PCI enligt gängse kriterier på signifikans baserat på kranskärlsröntgen och ögonmått enbart.

Saknas någon information i studierna?

Ingen relevant information saknas i studierna.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Tonino, PA, De Bruyne, B, Pijls, NH, Siebert, U, Ikeno, F, van' t Veer, M, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. N Engl J Med. 2009; 360(3):213-24.

Rad: A15.01
Tillstånd: Stabil angina pectoris, behandlad med PCI, läkemedelsavgivande stent och acetylsalicylsyra
Åtgärd: Klopidogrel som tillägg under mer än sex månader

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	**9**	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Effekten av åtgärden är inte bättre vid längre behandlingstid än sex månader, men risken för allvarlig blödning ökar.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

PCI och implantation av stent ges kombinationsbehandling med acetylsalicylsyra (ASA) och klopidogrel under en begränsad tid för att minska risken för stenttrombos, en allvarlig komplikation som kan orsaka såväl hjärtinfarkt som död. En möjlig anledning till den ökade risken kan vara att tilläggsbehandling med klopidogrel avslutas för tidigt. Enligt rådande riktlinjer har tolv månaders kombinationsbehandling med ASA och klopidogrel rekommenderats efter implantation av läkemedelsavgivande stent (DES) hos personer med stabil kärlkramp (stabil angina pectoris). Randomiserade studier har dock fram till nyligen saknats.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid stabil angina pectoris behandlad med PCI, läkemedelsavgivande stent och ASA ger klopidogrel som tillägg under mer än sex månader

- ingen effekt på mortalitet jämfört med kortare behandlingstid (begränsat vetenskapligt underlag)
- ingen effekt på hjärtinfarkt jämfört med kortare behandlingstid (begränsat vetenskapligt underlag)
- ingen effekt på stenttrombos jämfört med kortare behandlingstid (begränsat vetenskapligt underlag)
- en ökad absolut risk med 0,44 procentenheter och en relativ riskökning med 2,64 (95-procentigt konfidensintervall 1,31–5,30) för allvarlig blödning jämfört med kortare behandlingstid (begränsat vetenskapligt underlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Utöver ovan nämnda innebär åtgärden inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en systematisk översikt som innehåller fyra randomiserade kontrollerade studier publicerade mellan 2010 och 2012 [1] och en randomiserad studie [2].

Slutsatserna från den systematiska översikten baseras på 8 158 personer för samtliga effektmått, dock inkluderades oselekterade kranskärlssjuka personer. Mellan 26 och 49 procent av de inkluderade personerna hade stabil angina pectoris (totalt 3 181 personer).

I REAL/ZEST-LATE-studien randomiserades 2 701 personer (varav 1 014 med stabil angina) tolv månader efter PCI till tolv månaders fortsatt tillägg med klopidogrel eller enbart ASA. Endast personer som varit fria från hjärthändelser tolv månader efter PCI inkluderades, således skedde en bortselektion av högriskpersoner.

I PRODIGY-studien randomiserades 1 970 personer (varav 507 med stabil angina) en månad efter PCI till sex eller 24 månaders tillägg med klopidogrel. För subgruppen stabil angina redovisades ingen signifikant skillnad mellan grupperna avseende risk för primärt effektmått (död/hjärtinfarkt/cerebrovaskulär händelse).

I EXCELLENT-studien randomiserades 1 443 personer (varav 699 med stabil angina) direkt efter PCI till sex eller tolv månaders tillägg med klopidogrel. För subgruppen stabil angina redovisades ingen signifikant ökad risk för primärt effektmått (död/hjärtinfarkt/restenos) med sex månaders tilllägg av klopidogrel.

I RESET-studien randomiserades 2 117 personer (varav 961 med stabil angina) direkt efter PCI till tre månaders tillägg med klopidogrel (+ Endeavor

zotarolimusstent) eller tolv månaders tillägg med klopidogrel (+ andra typer av DES). I metaanalysen finns RESET-studien med som abstract men publikationen några månader senare visar exakt samma resultat som abstract.

Slutsatserna från den randomiserade studien, OPTIMIZE, baseras på 3 119 patienter där samtliga effektmått redovisades separat men blödningar angavs endast enligt GUSTO-kriterierna. Studien inkluderade patienter med både stabil kranskärlssjukdom, med vad som anges som låg risk för akut koronart syndrom, och tyst ischemi. Patienterna behandlades öppet med ASA och randomiserades till tilläggsbehandling av klopidogrel i tre eller tolv månader. Inga signifikanta skillnader emellan kort och lång behandling kunde påvisas oavsett studerat effektmått.

Saknas någon information i studierna?

Subgruppsanalyser för stabil angina redovisas inte i REAL/ZEST-LATE-, RESET- eller OPTIMIZE-studierna. I PRODIGY- och EXCELLENT-studierna redovisas enbart primärt effektmått i subgruppsanalyserna av stabil angina.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar, eftersom Socialstyrelsen har sökt efter hälsoekonomiskt underlag men inte funnit något relevant material.

Referenser

1. Cassese, S, Byrne, RA, Tada, T, King, LA, Kastrati, A. Clinical impact of extended dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary interventions in the drug-eluting stent era: a meta-analysis of randomized trials. Eur Heart J. 2012; 33(24):3078-87.
2. Feres, F, Costa, RA, Abizaid, A, Leon, MB, Marin-Neto, JA, Botelho, RV, et al. Three vs twelve months of dual antiplatelet therapy after zotarolimus-eluting stents: the OPTIMIZE randomized trial. JAMA. 2013; 310(23):2510-22.

Rad: A16.01
Tillstånd: Akut kranskärlssjukdom och förhöjt plasmaglukos > 11 mmol/l
Åtgärd: Intravenös insulinbehandling

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	**10**	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Det vetenskapliga underlaget är begränsat på viktiga effektmått och åtgärden medför en risk för allvarlig hypoglykemi.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Förhöjt plasmaglukos är starkt förknippat med försämrad prognos i samband med akut kranskärlssjukdom. Insulinbehandling vid akut kranskärlssjukdom brukar delas upp efter vilket mål man har med behandlingen. Insulin kan ges med syfte att normalisera blodsockret och nå glykemisk kontroll. Det kan även ges tillsammans med glukos och kalium (glukos-insulin-kalium-infusion, GIK-infusion) med syfte att ge cellen näring. Man tillför då stora mängder insulin och blodglukosnivåerna är av mindre vikt. Aktuell rad avser ej behandling med GIK-infusion.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid akut kranskärlssjukdom och förhöjt P-glukos > 11 mmol/l har intravenös insulinbehandling med infusion av insulin och glukos

- ingen effekt på mortalitet jämfört med konventionell behandling (begränsat vetenskapligt underlag)
- en absolut effekt på 8,5–58 procentenheter på hypoglykemi jämfört med konventionell behandling (begränsat vetenskapligt underlag)
- ingen effekt på reinfarkt jämfört med konventionell behandling (begränsat vetenskapligt underlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Insulinbehandling kan förorsaka hypoglykemi som potentiellt kan vara farligt. I studien av Finfer et al [1] analyserades risken för död vid hypoglykemi. Moderat hypoglykemi (B-glukos 2,3–3,9) hade en hazard ratio på 1,41 (95-procentigt konfidensintervall 1,21–1,62, $p < 0,001$) och svår hypoglykemi (B-glukos ≤ 2,2) hade en hazard ratio på 2,10 (95-procentigt konfidensintervall 1,59–2,77).

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår två systematiska översikter samt en randomiserad kontrollerad studie. I den ena systematiska översikten [2] analyserades fem randomiserade kontrollerade studier som undersöker intensiv insulinterapi i samband med akut hjärtinfarkt. Därtill ingår ytterligare en systematisk översikt där man delat upp analysen i två delar. Man analyserar dels effekten av glukos-insulin-kaliuminfusion, dels effekten av infusion med insulin och glukos. I tabelleringen ingår endast data från tre randomiserade studier på effekten av infusion med insulin och glukos. Alla studier i den systematiska översikten av Kansagara [2] ingår även i systematiska översikten av Zhao [3].

En randomiserad kontrollerad studie [1] har inkluderats i granskningen för att värdera riskerna med hypoglykemier. Studien är gjord på intensivvårdspatienter men riskerna med hypoglykemier torde vara någorlunda liknande oavsett diagnos.

Slutsatserna baseras på 1 639 patienter för mortalitet vid infusion av glukos och insulin, 8 217 patienter för risken för hypoglykemi och 2 113 patienter för effektmåttet reinfarkt.

I de granskade studierna har man angivit blodglukos och inte plasmaglukos. Studierna har betydande skillnader i inklusionskriterier och vilken behandling som givits. Interventionsgruppen har haft en insulininfusion under 24 timmar enbart eller med tillägg av insulin i flerdos under tre månaders uppföljningstid.

Interventionsgrupperna i studierna har haft genomsnittligt blodglukos på 4,3–9,6 mmol/l och kontrollgrupperna 4,0–11,7. Kontrollgrupperna har fått konventionell terapi vilket inte är närmare beskrivet förutom att man i en studie gav insulin vid blodglukos > 16,0 mmol/l.

Saknas någon information i studierna?

Någon metaanalys för patientgruppen med hjärtinfarkt är ej utförd i den systematiska översikten av Kansagara [2]. Den systematiska översikten av Zhao saknar information om hypoglykemier och andra effektmått, exempelvis reinfarkt [3]. Kontrollgruppernas konventionella terapi är inte beskriven.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Finfer, S, Liu, B, Chittock, DR, Norton, R, Myburgh, JA, McArthur, C, et al. Hypoglycemia and risk of death in critically ill patients. N Engl J Med. 2012; 367(12):1108-18.
2. Kansagara, D, Fu, R, Freeman, M, Wolf, F, Helfand, M. Intensive insulin therapy in hospitalized patients: a systematic review. Annals of internal medicine. 2011; 154(4):268-82.
3. Zhao, YT, Weng, CL, Chen, ML, Li, KB, Ge, YG, Lin, XM, et al. Comparison of glucose-insulin-potassium and insulin-glucose as adjunctive therapy in acute myocardial infarction: a contemporary meta-analysis of randomised controlled trials. Heart. 2010; 96(20):1622-6.

Rad: A17.01
Tillstånd: Akut kranskärlssjukdom och förhöjt plasmaglukos 7–11 mmol/l
Åtgärd: Intravenös insulinbehandling

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Åtgärden saknar visad positiv effekt på viktiga effektmått men medför ökad risk för allvarlig hypoglykemi.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Förhöjt plasmaglukos är starkt förknippat med försämrad prognos i samband med akut kranskärlssjukdom. Insulinbehandling vid akut kranskärlssjukdom brukar delas upp efter vilket mål man har med behandlingen. Insulin kan ges med syfte att normalisera blodsockret och nå glykemisk kontroll. Det kan även ges tillsammans med glukos och kalium (glukos-insulin-kalium-infusion, GIK-infusion) med syfte att ge cellen näring. Man tillför då stora mängder insulin och blodglukosnivåerna är av mindre vikt. Aktuell rad avser ej behandling med GIK-infusion.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid akut kranskärlssjukdom och förhöjt P-glukos 7–11 mmol/l har intravenös insulinbehandling med infusion av insulin och glukos

- ingen effekt på mortalitet jämfört med konventionell behandling (begränsat vetenskapligt underlag)
- en absolut effekt på 8,5–58 procentenheter på hypoglykemi jämfört med konventionell behandling (begränsat vetenskapligt underlag).

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av intravenös insulinbehandling med infusion av insulin och glukos på reinfarkt vid akut kranskärlssjukdom och förhöjt P-glukos 7–10 mmol/l.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Insulinbehandling kan förorsaka hypoglykemi som potentiellt kan vara farligt. I studien av Finfer et al [1] analyserades risken för död vid hypoglykemi. Moderat hypoglykemi (B-glukos 2,3–3,9) hade en hazard ratio på 1,41 (95-

procentigt konfidensintervall 1,21–1,62, p < 0,001) och svår hypoglykemi (B-glukos ≤ 2,2) hade en hazard ratio på 2,10 (95-procentigt konfidensintervall 1,59–2,77).

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår två systematiska översikter samt en randomiserad kontrollerad studie. I den ena systematiska översikten [2] analyserades fem randomiserade kontrollerade studier som undersöker intensiv insulinterapi i samband med akut hjärtinfarkt. Därtill ingår ytterligare en systematisk översikt där man har delat upp analysen i två delar. Man analyserar dels effekten av glukos-insulin-kalium-infusion och dels effekten av infusion med insulin och glukos. I tabelleringen ingår endast data från tre randomiserade studier på effekten av infusion med insulin och glukos. Alla studier i systematiska översikten av Kansagara [2] ingår även i systematiska översikten av Zhao [3]. Därför redovisas inga data för mortalitet från översikten av Kansagara.

Den randomiserade kontrollerade studien [1] har inkluderats i granskningen för att värdera riskerna med hypoglykemier. Studien är gjord på intensivvårdspatienter men riskerna med hypoglykemier torde vara någorlunda liknande oavsett diagnos.

Slutsatserna baseras på 1 639 patienter för mortalitet vid infusion av glukos och insulin, 8 217 patienter för risken för hypoglykemi och 2 113 patienter för effektmåttet reinfarkt.

I de granskade studierna har man angivit blodglukos och inte plasmaglukos. Studierna har betydande skillnader i inklusionskriterier och vilken behandling som givits. Interventionsgruppen har haft en insulininfusion under 24 timmar enbart eller med tillägg av insulin i flerdos under tre månaders uppföljningstid.

Interventionsgrupperna i studierna har haft genomsnittligt blodglukos på 4,3–9,6 mmol/l och kontrollgrupperna 4,0–11,7. Kontrollgrupperna har fått konventionell terapi vilket inte är närmare beskrivet förutom att man i en studie gav insulin vid blodglukos > 16,0 mmol/l.

Saknas någon information i studierna?

Någon metaanalys för patientgruppen med hjärtinfarkt är ej utförd i den systematiska översikten av Kansagara [2]. Den systematiska översikten av Zhao saknar information om hypoglykemier och andra effektmått, exempelvis reinfarkt [3]. Kontrollgruppernas konventionella terapi är inte beskriven.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Finfer, S, Liu, B, Chittock, DR, Norton, R, Myburgh, JA, McArthur, C, et al. Hypoglycemia and risk of death in critically ill patients. N Engl J Med. 2012; 367(12):1108-18.

2. Kansagara, D, Fu, R, Freeman, M, Wolf, F, Helfand, M. Intensive insulin therapy in hospitalized patients: a systematic review. Annals of internal medicine. 2011; 154(4):268-82.
3. Zhao, YT, Weng, CL, Chen, ML, Li, KB, Ge, YG, Lin, XM, et al. Comparison of glucose-insulin-potassium and insulin-glucose as adjunctive therapy in acute myocardial infarction: a contemporary meta-analysis of randomised controlled trials. Heart. 2010; 96(20):1622-6.

Rad: A18.01
Tillstånd: Akut kranskärlssjukdom utan ST-höjning
Åtgärd: Bivalirudin i samband med PCI

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	**7**	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Åtgärden ger en lägre risk för allvarlig blödning än GPIIb/IIIa-hämmare men har ingen effekt på mortalitet.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Akut kranskärlssjukdom utan ST-höjning, det vill säga icke-ST-höjningsinfarkt (NSTEMI) och instabil angina pectoris, orsakas vanligen av en plackruptur med påföljande pålagring av en blodpropp. Vid akut kranskärlssjukdom utan ST-höjning är kranskärlet vanligen bara delvis tilltäppt. Den initiala behandlingen, för att förhindra att kranskärlet blir helt tilltäppt, är trombocythämning och antikoagulation. Under vårdtiden blir de flesta personer med akut kranskärlssjukdom utan ST-höjning undersökta med kranskärlsröntgen och behandlade med PCI eller kranskärlskirurgi (CABG), beroende på vilken åtgärd som bedöms som mest lämplig med hänsyn till kranskärlsanatomi och övriga riskfaktorer. Betydelsen av samtidig behandling med ytterligare trombocythämning och antikoagulation vid PCI har diskuterats.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid akut kranskärlssjukdom utan ST-höjning ger bivalirudin i samband med PCI

- ingen ytterligare effekt på mortalitet jämfört med GPIIb/IIIa-hämmare (begränsat vetenskapligt underlag)

- en absolut riskreduktion på 1,1 procentenheter på allvarlig blödning jämfört med GPIIb/IIIa-hämmare (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Blödningar är en huvudbiverkan hos båda terapierna. Dock är incidensen lägre med bivalirudin än med heparin i kombination med GPIIb/IIIa-hämmare.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en metaanalys innehållande poolade patientdata [1] från ACUITY-studien [2] och ISAR REACT 4-studien [3]. Slutsatserna baseras på 3 798 personer för mortalitet och allvarlig blödning.

Det finns två randomiserade kontrollerade studier där bivalirudin jämförts med GPIIb/IIIa-hämmare i kombination med heparin vid akut kranskärlssjukdom utan ST-höjning. I ACUITY-studien randomiserades 13 819 personer med icke-ST-höjningsinfarkt eller instabil angina till tre armar: 1) enbart bivalirudin 2) ofraktionerat heparin eller enoxaparin i kombination med GPIIb/IIIa-hämmare 3) bivalirudin i kombination med GPIIb/IIIa-hämmare. En relativt stor andel, cirka 40 procent, hade inte förhöjda biokemiska markörer och endast cirka 60 procent behandlades med PCI vilket minskar den externa validiteten avseende svenska förhållanden [2].

I ISAR-REACT 4-studien randomiserades 1 721 personer med icke-ST-höjningsinfarkt till bivalirudin eller heparin i kombination med GPIIb/IIIa-hämmare [3]. En metaanalys av Ndrepepa och medarbetare baseras på poolade patientdata på individuell nivå från de två nämnda studierna. Dock har endast personer som behandlats med ofraktionerat heparin eller lågmolekylärt heparin i kombination med GPIIb/IIIa-hämmare alternativt bivalirudin och som har förhöjda infarktmarkörer och som har förbehandlats med thienopyridine inkluderats i metaanalysen. Det ökar överförbarheten av resultatet till svenska förhållanden [1].

I metaanalysen sågs ingen skillnad i det primära utfallsmåttet, en kombination av död, ny hjärtinfarkt eller brådskande revaskularisering av tidigare behandlat kärl (10,6 procent jämfört med 10,2 procent) eller i den för den här genomgången särskilt beaktade utfallsmåttet död (1,3 procent jämfört med 1,1 procent; odds ratio 1,26, 95-procentigt konfidensintervall 0,70–2,25).

Däremot noterades en minskning av allvarliga blödningar (major bleeding) med bivalirudin enligt den blödningsdefinition som användes i respektive protokoll liksom enligt TIMI-definitionen (1,3 procent jämfört med 2,4 procent för gruppen som fick heparin i kombination med GPIIb/IIIa-hämmare (odds ratio 0,56, 95-procentigt konfidensintervall 0,35–0,90).

Den i Sverige dominerande behandlingsstrategin vid PCI vid icke-ST-höjningsinfarkt är dock enbart ofraktionerat heparin vilket gör betydelsen av ovanstående fynd svårbedömt. Det finns ingen stor randomiserad studie som jämför enbart ofraktionerat heparin med bivalirudin som tilläggsbehandling vid PCI hos personer med icke-ST-höjningsinfarkt.

Två randomiserade studier som jämförde bivalirudin med heparin och heparin + GPIIb/IIIa-hämmare hos patienter med akut kranskärlssjukdom utan ST-höjning har publicerats. Eftersom studierna utfördes för många år sedan är såväl doser av studieläkemedel som övrig läkemedelsbehandling annorlunda än i dag och har därför inte tagits med i denna sammanställning [4, 5].

En uppdaterad litteratursökning gjordes 2015-02-19. Socialstyrelsens bedömning är dock att slutsatserna är oförändrade.

Ytterligare en studie som randomiserade 7 213 patienter med akut kranskärlssjukdom utan ST-höjning (40 procent) eller STEMI, till bivalirudin eller heparin (+ eventuellt tillägg av GPIIb/IIIa-hämmare) har utförts och presenterats vid American College of Cardiology´s årliga möte 2015. Resultaten är dock inte publicerade i dagsläget varför de presenterade resultaten får bedömas som preliminära, och därmed har de inte inkluderats i denna sammanställning.

Saknas någon information i studierna?

Relevant information för överförbarhet till svenska förhållanden saknas.

Hälsoekonomisk bedömning

Behandling med bivalirudin gav upphov till en måttlig kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår i jämförelse med heparin och GPIIb/IIIa-hämmare för patienter med akut kranskärlssjukdom utan ST-höjning som genomgick en tidig invasiv behandling (god hälsoekonomisk evidens).

Referenser

1. Ndrepepa, G, Neumann, FJ, Deliargyris, EN, Mehran, R, Mehilli, J, Ferenc, M, et al. Bivalirudin versus heparin plus a glycoprotein IIb/IIIa inhibitor in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: pooled analysis from the ACUITY and ISAR-REACT 4 trials. Circ Cardiovasc Interv. 2012; 5(5):705-12.
2. Stone, GW, McLaurin, BT, Cox, DA, Bertrand, ME, Lincoff, AM, Moses, JW, et al. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2006; 355(21):2203-16.
3. Kastrati, A, Neumann, FJ, Schulz, S, Massberg, S, Byrne, RA, Ferenc, M, et al. Abciximab and heparin versus bivalirudin for non-ST-elevation myocardial infarction. N Engl J Med. 2011; 365(21):1980-9.
4. Bittl, JA, Chaitman, BR, Feit, F, Kimball, W, Topol, EJ. Bivalirudin versus heparin during coronary angioplasty for unstable or postinfarction angina: Final report reanalysis of the Bivalirudin Angioplasty Study. Am Heart J. 2001; 142(6):952-9.
5. Gibson, CM, Morrow, DA, Murphy, SA, Palabrica, TM, Jennings, LK, Stone, PH, et al. A randomized trial to evaluate the relative protection against post-percutaneous coronary intervention microvascular dysfunction, ischemia, and inflammation among antiplatelet and antithrombotic agents: the PROTECT-TIMI-30 trial. J Am Coll Cardiol. 2006; 47(12):2364-73.

Rad: A18.02
Tillstånd: Akut kranskärlssjukdom utan ST-höjning
Åtgärd: Fondaparinux under vårdtiden

Rekommendation

1	**2**	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Tillståndet har en stor svårighetsgrad. Fondaparinux har samma effekt som lågmolekylärt heparin men ger färre blödningskomplikationer vid tillståndet. Fondaparinux är kostnadseffektiv jämfört med enoxaparin.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

- Behandling med fondaparinux vid akut kranskärlssjukdom utan ST-höjning är lika effektiv som lågmolekylärt heparin för att förebygga ischemiska händelser, men associerat med signifikant färre blödningskomplikationer (gott vetenskapligt underlag).

I OASIS-5-studien [1] randomiserades 20 078 patienter med akut kranskärlssjukdom utan ST-höjning till sex dagars behandling med fondaparinux (2,5 mg subkutant x 1) eller enoxaparin (1 mg/kg kroppsvikt subkutant x 2). Studien visade ingen skillnad i primära händelser (död, hjärtinfarkt, refraktär ischemi) efter nio dagar, 5,8 procent för fondaparinux och 5,8 procent för enoxaparin (odds ratio 1,01, 95-procentigt konfidensintervall 0,90–1,13). Det uppfyllde också det förutbestämda kriteriet för ”non inferiority”. Det förelåg inte heller några skillnader mellan grupperna avseende död, hjärtinfarkt och refraktär ischemi var för sig. Däremot ses en klart lägre förekomst av blödningar i fondaparinuxgruppen, för större (major) blödningar 2,2 mot 4,1 procent (odds ratio 0,52, 95-procentigt konfidensintervall 0,44–0,61).

Vid sex månader föregår en gränssignifikant minskning av mortaliteten i fondaparinux-gruppen, 5,8 mot 6,5 procent (odds ratio 0,89, 95-procentigt konfidensintervall 0,80–1,00).

Vilka studier ingår i granskningen?

Socialstyrelsens bedömning 2015 är att slutsatserna från 2008 kvarstår och att det därför inte finns behov av ny litteratursökning.

Hälsoekonomisk bedömning

Fondaparinux var dominant (genererade lägre kostnader och högre effekt) i jämförelse med enoxaparin för patienter med icke-ST-höjningsinfarkt. Kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår är därför låg (viss hälsoekonomisk evidens).

Referenser

1. Yusuf, S, Mehta, SR, Chrolavicius, S, Afzal, R, Pogue, J, Granger, CB, et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2006; 354(14):1464-76.

Rad: A18.03
Tillstånd: Akut kranskärlssjukdom utan ST-höjning
Åtgärd: GPIIb/IIIa-hämmare i samband med PCI

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	**8**	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Åtgärden ger en ökad risk för allvarlig blödning jämfört med bivalirudin och heparin.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Behandling med GPIIb/IIIa-hämmare jämfört med kontroll var associerat med

- en minskning av död/hjärtinfarkt efter 30 dagar, från 8,7 till 5,6 procent (odds ratio 0,62, 95-procentigt konfidensintervall 0,55–0,70), och efter sex månader, från 11,3 till 7,5 procent (odds ratio 0,65, 95-procentigt konfidensintervall 0,55–0,70)
- en minskning av den kombinerade endpointen död/hjärtinfarkt/brådskande revaskularisering efter sex månader, från 23,4 till 17,7 procent (odds ratio 0,75, 95-procentigt konfidensintervall 0,65–0,87)
- ingen minskning i mortalitet efter sex månader, förutom när patienterna fick stent i samband med PCI-ingreppet då mortalitet minskade från 2,3 till 1,2 procent (odds ratio 0,55, 95-procentigt konfidensintervall 0,35–0,86)
- en ökning av större blödningar, från 3,2 till 4,2 procent (odds ratio 1,38, 95-procentigt konfidensintervall 1,04–1,85).

Behandling med GPIIb/IIIa-hämmare i samband med PCI (med och utan stent) utvärderades i 18 studier med totalt 17 788 patienter, i huvudsak patienter med akut kranskärlssjukdom eller komplicerade koronarlesioner (medel–högriskpopulation) [1].

Generellt såg man större effekter av GPIIb/IIIa-hämmarna i de studier (fyra studier med sex månaders uppföljning) där patienterna fick stent i samband med PCI-ingreppet.

Vilka studier ingår i granskningen?

Socialstyrelsens bedömning 2015 är att slutsatserna från 2008 kvarstår och att det därför inte finns behov av ny litteratursökning.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Bosch, X, Marrugat, J. Platelet glycoprotein IIb/IIIa blockers for percutaneous coronary revascularization, and unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. Cochrane Database Syst Rev. 2001; (4):CD002130.

Rad: A18.05
Tillstånd: Akut kranskärlssjukdom utan ST-höjning
Åtgärd: Lågmolekylärt heparin i cirka en vecka eller fram till revaskularisering

Rekommendation

1	2	3	**4**	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Lågmolekylärt heparin har samma effekt som fondaparinux men ger fler blödningskomplikationer vid tillståndet.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

- Korttidsbehandling med heparin (lågmolekylärt eller ofraktionerat) som tillägg till acetylsalicylsyra minskar förekomsten av död/hjärtinfarkt under första veckan utan signifikant ökning av större blödningar (evidensstyrka 3).
- Lågmolekylärt heparin har signifikant bättre effekt jämfört med ofraktionerat heparin avseende hjärtinfarkt och revaskularisering, men ingen skillnad avseende död och större blödningar (evidensstyrka 1).

Lågmolekylärt heparin absorberas så gott som fullständigt efter subkutan tillförsel och kan därför ges som subkutana injektioner i stället för som intravenös infusion, vid akut kranskärlssjukdom utan ST-höjning två gånger per dag. Laboratoriekontroll av behandlingseffekten är inte nödvändig.

I en systematisk översikt [1] inkluderande två studier av lågmolekylärt heparin givet under fem till sju dagar vid akut kranskärlssjukdom utan ST-höjning visade den poolade analysen en 66-procentig minskning av den kombinerade endpointen (död/hjärtinfarkt under första veckan) i gruppen som fått lågmolekylärt heparin jämfört med gruppen som fått placebo (odds ratio 0,34, 95-procentigt konfidensintervall 0,20–0,58). Man fann en signifikant reduktion av behovet av revaskularisering (odds ratio 0,28, 95-procentigt konfidensintervall 0,12–0,66). Större blödningar visade en ökning som inte var statistiskt signifikant (odds ratio 1,41, 95-procentigt konfidensintervall 0,62–3,23).

För utvärdering av långtidsbehandling med lågmolekylärt heparin (7 till 90 dagar) inkluderades fem studier i den systematiska översikten. Ingen enskild studie visade någon signifikant effekt avseende död/hjärtinfarkt och den poolade analysen visade inte heller någon positiv effekt (odds ratio 0,98, 95-procentigt konfidensintervall 0,81–1,17). Däremot förelåg en signifikant ökad förekomst av större blödningar (odds ratio 2,26, 95-procentigt konfidensintervall 1,63–3,14).

Behandling med lågmolekylärt heparin förefaller ha störst effekt hos patienter med förhöjt troponin [2, 3].

En systematisk översikt [4] inkluderade sju studier som jämförde lågmolekylärt heparin med ofraktionerat heparin. Studien fann ingen skillnad i mortalitet mellan grupperna (risk ratio 1,0, 95-procentigt konfidensintervall 0,69–1,44). Däremot reducerade lågmolekylärt heparin förekomsten av hjärtinfarkt (risk ratio 0,83, 95-procentigt konfidensintervall 0,70–0,99) och behovet av revaskularisering (risk ratio 0,88, 95-procentigt konfidensintervall 0,82–0,95). Vad gäller återkommande angina och större blödningar förelåg inga signifikanta skillnader.

Vilka studier ingår i granskningen?

Socialstyrelsens bedömning 2015 är att slutsatserna från 2008 kvarstår och att det därför inte finns behov av ny litteratursökning.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Eikelboom, JW, Anand, SS, Malmberg, K, Weitz, JI, Ginsberg, JS, Yusuf, S. Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: a meta-analysis. Lancet. 2000; 355(9219):1936-42.
2. Lindahl, B, Venge, P, Wallentin, L. Troponin T identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit from long-term antithrombotic protection. Fragmin in Unstable Coronary Artery Disease (FRISC) Study Group. J Am Coll Cardiol. 1997; 29(1):43-8.
3. Morrow, DA, Antman, EM, Tanasijevic, M, Rifai, N, de Lemos, JA, McCabe, CH, et al. Cardiac troponin I for stratification of early outcomes and the efficacy of enoxaparin in unstable angina: a TIMI-11B substudy. J Am Coll Cardiol. 2000; 36(6):1812-7.
4. Magee, KD, Sevcik, W, Moher, D, Rowe, BH. Low molecular weight heparins versus unfractionated heparin for acute coronary syndromes. Cochrane Database Syst Rev. 2003; (1):CD002132.

Rad: A19.01
Tillstånd: Akut kranskärlssjukdom utan ST-höjning med eller utan planerad invasiv åtgärd och behandlad med acetylsalicylsyra
Åtgärd: Klopidogrel som tillägg

Rekommendation

1	2	3	4	**5**	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Det finns andra åtgärder som har bättre effekt och är mer kostnadseffektiva jämfört med klopidogrel.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

- Klopidogrel har en likvärdig effekt som acetylsalicylsyra (ASA) för patienter som har en etablerad aterosklerotisk sjukdom och som inte tolererar ASA (gott vetenskapligt underlag).

- Tillägg av klopidogrel till ASA under de första tre till tolv månaderna minskar risken för hjärtinfarkt, död eller stroke efter en episod av akut kranskärlssjukdom utan ST-höjning, men risken för blödningskomplikationer vid långtidsbehandling ökar (gott vetenskapligt underlag).
- Långtidsbehandling med klopidogrel som tillägg till ASA till stabila patienter med etablerad kardiovaskulär sjukdom eller multipla riskfaktorer för kardiovaskular sjukdom minskar inte risken för hjärtinfarkt, stroke och kardiovaskulär död (gott vetenskapligt underlag).

Klopidogrel verkar genom att hämma trombocyternas ADP-receptorer. En stor studie (n = 12 562) har undersökt värdet av klopidogrel som komplement till ASA under tre till tolv månader (medeluppföljning nio månader), för patienter med akut kranskärlssjukdom utan ST-höjning [1]. Tillägg av klopidogrel till ASA, jämfört med enbart ASA, ledde till en 20-procentig minskning (risk ratio 0,80, 95-procentigt konfidensintervall 0,72–0,90) av den primära kombinerade endpointen (icke-fatal hjärtinfarkt, stroke eller kardiovaskulär död), från 11,4 till 9,3 procent. Det fanns ingen signifikant skillnad avseende kardiovaskulär död separat. Tillägg av klopidogrel ledde till en 38-procentig ökning (risk ratio 1,38, 95-procentigt konfidensintervall 1,13–1,67) av större blödningar, från 2,7 till 3,7 procent.

Vilka studier ingår i granskningen?

En uppdaterad litteratursökning gjordes 2013-07-03 och 2013-06-11. Socialstyrelsens bedömning är dock att slutsatserna är oförändrade.

Hälsoekonomisk bedömning

Klopidogrel som tillägg till ASA jämfört med placebo vid behandling av akut kranskärlssjukdom har visat sig generera en låg kostnad per vunnet levnadsår eller kvalitetsjusterat levnadsår (god hälsoekonomisk evidens).

Referenser

1. Yusuf, S, Zhao, F, Mehta, SR, Chrolavicius, S, Tognoni, G, Fox, KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. N Engl J Med. 2001; 345(7):494-502.

Rad: A20.01
Tillstånd: Akut kranskärlssjukdom utan ST-höjning med planerad invasiv åtgärd och behandlad med acetylsalicylsyra
Åtgärd: Prasugrel som tillägg

Rekommendation

1	2	3	**4**	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor svårighetsgrad och åtgärden är kostnadseffektiv jämfört med klopidogrel. Jämfört med ticagrelor har prasugrel något sämre effekt.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Förträngningar i hjärtats kranskärl kan leda till blodpropp som plötsligt helt eller delvis täpper till kranskärlet så att blodet inte når fram till hjärtmuskulaturen. Om avstängningen kvarstår mer än 20 till 30 minuter utvecklas en hjärtinfarkt, vars storlek beror på vilket kärl som drabbats och hur länge avstängningen varar. Behandlingen går därför ut på att i första hand öppna det tilltäppta kärlet och att därefter med blodförtunnande läkemedel förebygga att kärlet täpps igen på nytt.

När det blodförtunnande läkemedlet klopidogrel ges tillsammans med acetylsalicylsyra (ASA) vid akut kranskärlssjukdom utan ST-höjning som behandlas med ballongvidgning och stent minskas risken för ischemiska händelser medan risken ökas något för blödningar. Ett nytt trombocythämmande (blodförtunnande) läkemedel, prasugrel, har jämförts med klopidogrel som tillägg till ASA vid akut kranskärlssjukdom utan ST-höjning och planerad invasiv åtgärd.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid akut kranskärlssjukdom utan ST-höjning med planerad invasiv åtgärd ger behandling med prasugrel som tillägg till ASA

- ingen skillnad i risk för död under uppföljningstiden jämfört med behandling med klopidogrel (måttlig evidensstyrka)
- en absolut riskminskning med 2,2 procentenheter för hjärtinfarkt under uppföljningstiden jämfört med behandling med klopidogrel (hazard ratio 0,76, 95-procentigt konfidensintervall 0,67–0,85) (måttlig evidensstyrka)

- ingen skillnad i risk för stroke under uppföljningstiden jämfört med behandling med klopidogrel (måttlig evidensstyrka)
- en absolut riskminskning med 1,3 procentenheter för stenttrombos under uppföljningstiden jämfört med behandling med klopidogrel (hazard ratio 0,48, 95-procentigt konfidensintervall 0,36–0,64) (måttlig evidensstyrka)
- en absolut riskökning med 0,6 procentenheter för allvarlig blödning under uppföljningstiden jämfört med behandling med klopidogrel (hazard ratio 1,32, 95-procentigt konfidensintervall 1,03–1,68) (måttlig evidensstyrka).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

I gruppen som behandlades med prasugrel drabbades 35 personer (0,6 procent) fler av allvarlig blödning och 1,1 procent fler avbröt behandlingen på grund av blödning.

Vilka studier ingår i granskningen?

I underlaget ingår en randomiserad kontrollerad multicenterstudie [1] med en uppföljningstid på upp till 15 månader. Studien omfattar totalt 13 608 patienter med akut koronart syndrom och planerad invasiv åtgärd, varav 74 procent hade akut kranskärlssjukdom utan ST-höjning med måttlig till hög risk (TIMI riskscore 3 eller mer). Studien jämför behandling med prasugrel som tillägg till ASA med standardbehandlingen klopidogrel och ASA. I studien redovisas bland annat resultat för död, hjärtinfarkt, stroke, stenttrombos och allvarliga blödningskomplikationer.

En uppdaterad litteratursökning gjordes 2013-06-11 och 2013-07-03. Socialstyrelsens bedömning är dock att slutsatserna är oförändrade.

Saknas någon information i studierna?

Information saknas om effekt på icke-procedurrelaterad hjärtinfarkt.

Hälsoekonomisk bedömning

Prasugrel jämfört med klopidogrel vid behandling av instabil kranskärlssjukdom med planerad invasiv behandling är förknippad med en låg kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (god hälsoekonomisk evidens).

Referenser

1. Wiviott, SD, Braunwald, E, McCabe, CH, Horvath, I, Keltai, M, Herrman, JP, et al. Intensive oral antiplatelet therapy for reduction of ischaemic events including stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention and stenting in the TRITON-TIMI 38 trial: a subanalysis of a randomised trial. Lancet. 2008; 371(9621):1353-63.

Rad: A20.02
Tillstånd: Akut kranskärlssjukdom utan ST-höjning med planerad invasiv åtgärd och behandlad med acetylsalicylsyra
Åtgärd: Ticagrelor som tillägg

Rekommendation

1	**2**	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Tillståndet har en stor svårighetsgrad och åtgärden har god effekt.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Förträngningar i hjärtats kranskärl kan leda till blodpropp som plötsligt helt eller delvis täpper till kranskärlet så att blodet inte når fram till hjärtmuskulaturen. Om avstängningen kvarstår mer än 20 till 30 minuter utvecklas en hjärtinfarkt, vars storlek beror på vilket kärl som drabbats och hur länge avstängningen varar. Behandlingen går därför ut på att i första hand öppna det tilltäppta kärlet och att därefter med blodförtunnande läkemedel förebygga att kärlet täpps igen på nytt.

När det blodförtunnande läkemedlet klopidogrel ges tillsammans med acetylsalicylsyra (ASA) vid akuta koronara syndrom minskas risken för ischemiska händelser medan risken ökas något för blödningar. Ett nytt trombocythämmande (blodförtunnande) läkemedel, ticagrelor, har jämförts med klopidogrel som tillägg till ASA vid akut kranskärlssjukdom utan ST-höjning och planerad invasiv åtgärd.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid akut kranskärlssjukdom utan ST-höjning med planerad invasiv åtgärd, ger behandling med ticagrelor som tillägg till ASA

- en absolut riskminskning med 1,1 procentenheter för död under uppföljningstiden jämfört med behandling med klopidogrel (hazard ratio 0,81, 95-procentigt konfidensintervall 0,68–0,95) (måttlig evidensstyrka)
- en absolut riskminskning med 0,9 procentenheter för död i hjärt-kärlsjukdom under uppföljningstiden jämfört med behandling med klopidogrel (hazard ratio 0,82, 95-procentigt konfidensintervall 0,68–0,98) (måttlig evidensstyrka)
- en absolut riskminskning med 1,3 procentenheter för hjärtinfarkt under uppföljningstiden jämfört med behandling med klopidogrel

(hazard ratio 0,80, 95-procentigt konfidensintervall 0,69–0,92) (måttlig evidensstyrka)
- ingen ökad risk för stroke under uppföljningstiden jämfört med behandling med klopidogrel (begränsad evidensstyrka)
- en absolut riskminskning med 0,7 procentenheter för stenttrombos under uppföljningstiden jämfört med behandling med klopidogrel (hazard ratio 0,64, 95-procentigt konfidensintervall 0,46–0,88) (måttlig evidensstyrka)
- ingen ökad risk för allvarlig blödning under uppföljningstiden jämfört med behandling med klopidogrel (måttlig evidensstyrka)
- en absolut riskökning med 1 procentenhet för avbrott av behandlingen på grund av biverkningar under uppföljningstiden jämfört med behandling med klopidogrel (hazard ratio 1,08, 95-procentigt konfidensintervall 1,00–1,18) (måttlig evidensstyrka).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Jämfört med klopidogrel innebär behandling med ticagrelor högre risk för avbrott av behandlingen på grund av biverkan, 23,1 procent jämfört med 21,8 procent. Dyspne (andfåddhet) förekommer oftare vid behandling med ticagrelor än med klopidogrel, 13,9 procent jämfört med 8,0 procent.

Vilka studier ingår i granskningen?

I underlaget ingår en randomiserad kontrollerad multicenterstudie med en uppföljningstid på upp till tolv månader [1]. Studien är en substudie av PLATO-studien [2] och omfattar totalt 13 408 patienter med akut koronart syndrom, med eller utan ST-höjning, som planerades genomgå invasiv behandling. Omkring 50 procent hade akut kranskärlssjukdom utan ST-höjning. Patienterna med akut kranskärlssjukdom utan ST-höjning skulle uppfylla ytterligare kriterier vilka är kopplade till ökad risk för hjärt-kärlhändelser, till exempel förhöjda biokemiska markörer och EKG-förändringar. Studien jämför behandling med ticagrelor som tillägg till ASA med standardbehandlingen klopidogrel och ASA. I studien redovisas bland annat resultat för totalmortalitet, hjärtinfarkt, stroke, stenttrombos, allvarliga blödningskomplikationer och avbrott av behandlingen på grund av biverkningar. Effektstorleken för studiens primära effektmått (död i kärlsjukdom, hjärtinfarkt eller stroke) var jämförbara hos grupperna med respektive utan akut kranskärlssjukdom utan ST-höjning. Resultat för övriga effektmått redovisas inte för gruppen med akut kranskärlssjukdom utan ST-höjning.

En uppdaterad litteratursökning gjordes 2013-06-11 och 2013-07-03. Socialstyrelsens bedömning är dock att slutsatserna är oförändrade.

Saknas någon information i studierna?

Resultat redovisas för hela gruppen med akut koronart syndrom med eller utan ST-höjning. Information saknas om icke-procedurrelaterad hjärtinfarkt.

Hälsoekonomisk bedömning

Ticagrelor jämfört med klopidogrel vid behandling av akut kranskärlssjukdom utan ST-höjning med planerad invasiv behandling är förknippad med en låg kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (god hälsoekonomisk evidens).

Referenser

1. Cannon, CP, Harrington, RA, James, S, Ardissino, D, Becker, RC, Emanuelsson, H, et al. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. Lancet. 2010; 375(9711):283-93.
2. Wallentin, L, Becker, RC, Budaj, A, Cannon, CP, Emanuelsson, H, Held, C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2009; 361(11):1045-57.

Rad: A21.01
Tillstånd: Akut kranskärlssjukdom utan ST-höjning, utan planerad invasiv åtgärd och behandlad med acetylsalicylsyra
Åtgärd: Prasugrel som tillägg

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	**10**	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Det finns andra åtgärder som har bättre effekt och färre biverkningar.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Akut kranskärlssjukdom utan ST-höjning är ett allvarligt tillstånd vanligen orsakat av en akut förträngning i hjärtats kranskärl. Det trånga partiet i blodkärlet medför syrebrist till hjärtmuskulaturen. Vanligen behandlas detta tillstånd med kranskärlsintervention såsom ballongvidgning med stentinplantation i det förträngda området. Hos vissa patienter kan denna typ av behandling inte erbjudas. Orsakerna är många och kan till exempel vara att kranskärlsförändring inte kan påvisas eller endast ger upphov till måttlig förträngning. I andra fall kan kranskärlsförträngningen vara så uttalad att ballongvidgning eller stentimplantation inte tekniskt kan genomföras. Dessa grupper av patienter behandlas därför enbart med medicinsk behandling för att minska risken för återinsjuknande i allvarliga hjärt-kärlhändelser.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid akut kranskärlssjukdom utan ST-höjning, utan planerad invasiv åtgärd, ger prasugrel som tillägg till acetylsalicylsyra (ASA)

- ingen effekt på dödlighet jämfört med behandling med klopidogrel (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- ingen effekt på hjärtinfarkt jämfört med behandling med klopidogrel (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

För individer under 75 års ålder behandlade med prasugrel var inte större (major) blödningar vanligare jämfört med individer behandlade med klopidogrel: prasugrel 39 stycken (1,1 procent) jämfört med klopidogrel 30 stycken (0,8 procent; hazard ratio 1,31, 95-procentigt konfidensintervall 0,81–2,11, p = 0,27). Däremot var större och mindre (minor) blödningar sammantaget vanligare hos patienter behandlade med prasugrel än med klopidogrel: prasugrel 70 stycken (1,9 procent) jämfört med klopidogrel 46 stycken (1,3 procent; hazard ratio 1,64, 95-procentigt konfidensintervall 1,06–2,23 p = 0,02).

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en studie som är randomiserad och kontrollerad. Slutsatserna baseras på 7 243 personer under 75 år för dödlighet och hjärtinfarkt [1].

Saknas någon information i studierna?

Information om bakomliggande orsak till det akuta koronara syndromet saknas för majoriteten av patienterna. Information om patienter över 75 års ålder är bristfällig.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar, eftersom Socialstyrelsen har sökt efter hälsoekonomiskt underlag men inte funnit något relevant material.

Referenser

1. Roe, MT, Armstrong, PW, Fox, KA, White, HD, Prabhakaran, D, Goodman, SG, et al. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. N Engl J Med. 2012; 367(14):1297-309.

Rad: A21.02
Tillstånd: Akut kranskärlssjukdom utan ST-höjning, utan planerad invasiv åtgärd och behandlad med acetylsalicylsyra
Åtgärd: Ticagrelor som tillägg

Rekommendation

1	**2**	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Tillståndet har en stor svårighetsgrad och åtgärden har god effekt.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Förträngningar i hjärtats kranskärl kan leda till blodpropp som plötsligt helt eller delvis täpper till kranskärlet så att blodet inte når fram till hjärtmuskulaturen. Om avstängningen kvarstår mer än 20 till 30 minuter utvecklas en hjärtinfarkt, vars storlek beror på vilket kärl som drabbats och hur länge avstängningen varar. Behandlingen går därför ut på att i första hand öppna det tilltäppta kärlet och att därefter med blodförtunnande läkemedel förebygga att kärlet täpps igen på nytt.

När det blodförtunnande läkemedlet klopidogrel ges tillsammans med acetylsalicylsyra (ASA) vid akuta koronara syndrom minskas risken för ischemiska händelser medan risken ökas något för blödningar. Ett nytt trombocythämmande (blodförtunnande) läkemedel, ticagrelor, har jämförts med klopidogrel som tillägg till ASA vid akut kranskärlssjukdom utan ST-höjning.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid akut kranskärlssjukdom utan ST-höjning, utan planerad invasiv åtgärd, ger behandling med ticagrelor som tillägg till ASA

- en absolut riskminskning med 2,1 procentenheter för död under uppföljningstiden jämfört med behandling med klopidogrel (hazard ratio 0,75, 95-procentigt konfidensintervall 0,61–0,93) (måttlig evidensstyrka)
- en absolut riskminskning med 1,7 procentenheter för död i hjärt-kärlsjukdom under uppföljningstiden jämfört med behandling med klopidogrel (hazard ratio 0,76, 95-procentigt konfidensintervall 0,61–0,96) (måttlig evidensstyrka)
- ingen ökad risk för hjärtinfarkt under uppföljningstiden jämfört med behandling med klopidogrel (måttlig evidensstyrka)

- ingen ökad risk för stroke under uppföljningstiden jämfört med behandling med klopidogrel (begränsad evidensstyrka)
- ingen ökad risk för allvarlig blödning under uppföljningstiden jämfört med behandling med klopidogrel (måttlig evidensstyrka).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Jämfört med klopidogrel innebär behandling med ticagrelor högre risk för totala antalet blödningar (summan av allvarliga och mindre blödningar), 16,4 procent jämfört med 14,4 procent för klopidogrel. Dyspne (andfåddhet) förekommer oftare vid behandling med ticagrelor än klopidogrel, 13,8 procent jämfört med 7,8 procent.

Vilka studier ingår i granskningen?

I underlaget ingår en studie [1] som utgör en subanalys av en tidigare randomiserad kontrollerad multicenterstudie med en uppföljningstid upp till 12 månader [2]. Studien omfattar totalt 5 216 patienter med akut koronart syndrom utan planerad invasiv behandling, men där 40 procent hade genomgått invasiv behandling vid uppföljningstidens slut. Patienterna med akut kranskärlssjukdom utan ST-höjning skulle uppfylla ytterligare kriterier som är kopplade till ökad risk för hjärt-kärlhändelser, till exempel förhöjda biokemiska markörer och EKG-förändringar. Personer som nyligen behandlats med trombolys ingick inte i studien. Studien jämför behandling med ticagrelor som tillägg till ASA med standardbehandlingen klopidgrel och ASA. I studien redovisas bland annat resultat för totalmortalitet, hjärtinfarkt, stroke och allvarliga blödningskomplikationer.

En uppdaterad litteratursökning gjordes 2013-06-11 och 2013-07-03. Socialstyrelsens bedömning är dock att slutsatserna är oförändrade.

Saknas någon information i studierna?

Resultat saknas för andelen som avbrutit behandlingen på grund av biverkningar. Det är oklart om subanalysen var planerad i förväg. Information saknas om icke-procedurrelaterad hjärtinfarkt.

Hälsoekonomisk bedömning

Ticagrelor jämfört med klopidogrel vid behandling av akut kranskärlssjukdom utan ST-höjning utan planerad invasiv behandling är förknippad med en låg kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (god hälsoekonomisk evidens).

Referenser

1. James, SK, Roe, MT, Cannon, CP, Cornel, JH, Horrow, J, Husted, S, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes intended for non-invasive management: substudy from prospective randomised PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. BMJ. 2011; 342:d3527.
2. Wallentin, L, Becker, RC, Budaj, A, Cannon, CP, Emanuelsson, H, Held, C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2009; 361(11):1045-57.

Rad: A22.01
Tillstånd: Refraktär angina pectoris
Åtgärd: Perifer kompressionsbehandling

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	**8**	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad. Åtgärden har effekt på antal angina attacker och funktionsklass (CSS), dock med begränsad evidens. Vetenskapligt underlag saknas för mortalitet. Kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår är måttlig jämfört med ingen behandling. Möjligheterna till behandling i form av ytterligare revaskularisering är uttömda.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Det finns en patientgrupp som lider av svår invalidiserande angina pectoris (refraktär angina pectoris), trots optimal läkemedelsbehandling, och som inte är lämplig för kranskärlskirurgi (CABG) eller PCI. Cirka 2 procent av de patienter som genomgått kranskärlsröntgen uppfyller kriterierna för refraktär angina pectoris. Dessa patienter har generellt en låg livskvalitet.

Behandling med perifer kompressionsbehandling (EECP, Enhanced External CounterPulsation) är en icke-kirurgisk, mekanisk metod som kan minska symtomgraden av angina pectoris. Tryckmanschetter runt patientens vader, lår och stuss pumpas upp och töms i takt med hjärtats cykel. Under hjärtats diastole-fas är trycket ökat i manschetterna och medför en ökad koronar- och myokardperfusion genom ökat preload.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid refraktär angina ger EECP

- en minskning med 0,22 tabletter nitroglycerin per dag (NS) respektive 13 procent fler som minskar nitroglycerinkonsumtionen mer än 50 procent ($p < 0,05$) jämfört med placebo (begränsat vetenskapligt underlag)
- 0,24 färre episoder av angina per dag (NS) respektive 13 procent fler som minskar antalet episoder per dag > 50 procent ($p < 0,05$) jämfört med placebo (begränsat vetenskapligt underlag)
- 24 procent färre som brukar nitroglycerin ett år efter jämfört med före behandling (begränsat vetenskapligt underlag)

- signifikant lägre (bättre) CCS-klass efter jämfört med före behandling (begränsat vetenskapligt underlag)
- ingen effekt på arbetsduration vid stresstest jämfört med placebo (begränsat vetenskapligt underlag)
- ingen effekt på nitroglycerinförbrukning jämfört med placebo (begränsat vetenskapligt underlag).

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av EECP på livskvalitet vid refraktär angina.

Det saknas vetenskapligt underlag för att bedöma effekten av EECP på mortalitet vid refraktär angina.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Biverkningar vid EECP omfattar framför allt hudpåverkan, ben och höftsmärtor. I den randomiserade prövningen rapporterade fler patienter med aktiv behandling biverkningar, 55 procent respektive 26 procent ($p < 0,001$). Dock ledde de endast i ett fåtal fall till avbrytande av behandlingen.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår fem studier [1-5], varav två är från en och samma randomiserade kontrollerade studie, där kontrollgruppen fick ”icke-verksam” (sham) EECP-behandling. De tre övriga är observationsstudier, en med en obehandlad kontrollgrupp, respektive en grupp behandlad med ryggmärgsstimulering; de två övriga är gjorda med ”före-efter” design. En systematisk översikt [6] finns vilken dock baseras helt på den enda randomiserade kontrollerade studien [1, 2].

Saknas någon information i studierna?

Det saknas information om huruvida EECP påverkar mortalitet och ny- eller återinsjuknande i hjärtinfarkt vid refraktär angina.

Hälsoekonomisk bedömning

Kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår för EECP jämfört med ingen behandling är måttlig (viss hälsoekonomisk evidens).

Referenser

1. Arora, RR, Chou, TM, Jain, D, Fleishman, B, Crawford, L, McKiernan, T, et al. Effects of enhanced external counterpulsation on Health-Related Quality of Life continue 12 months after treatment: a substudy of the Multicenter Study of Enhanced External Counterpulsation. J Investig Med. 2002; 50(1):25-32.
2. Arora, RR, Chou, TM, Jain, D, Fleishman, B, Crawford, L, McKiernan, T, et al. The multicenter study of enhanced external counterpulsation (MUST-EECP): effect of EECP on exercise-induced myocardial ischemia and anginal episodes. Journal of the American College of Cardiology; 1999. p. 1833-40.
3. Bondesson, S, Pettersson, T, Erdling, A, Hallberg, IR, Wackenfors, A, Edvinsson, L. Comparison of patients undergoing enhanced external counterpulsation and spinal cord stimulation for refractory angina pectoris. Coron Artery Dis. 2008; 19(8):627-34.

4. Michaels, AD, Linnemeier, G, Soran, O, Kelsey, SF, Kennard, ED. Two-year outcomes after enhanced external counterpulsation for stable angina pectoris (from the International EECP Patient Registry [IEPR]). Am J Cardiol. 2004; 93(4):461-4.
5. Pettersson, T, Bondesson, S, Cojocaru, D, Ohlsson, O, Wackenfors, A, Edvinsson, L. One year follow-up of patients with refractory angina pectoris treated with enhanced external counterpulsation. BMC cardiovascular disorders. 2006; 6:28.
6. Amin, F, Al Hajeri, A, Civelek, B, Fedorowicz, Z, Manzer, BM. Enhanced external counterpulsation for chronic angina pectoris. Cochrane Database Syst Rev. 2010; (2):CD007219.

Rad: A22.02
Tillstånd: Refraktär angina pectoris
Åtgärd: Ryggmärgsstimulering

Rekommendation

1	2	3	4	**5**	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad. Kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår är låg jämfört med konventionell läkemedelsbehandling. Åtgärden har effekt på antal anginaattacker och funktionsklass (CSS), dock med begränsad evidens. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för mortalitet. Möjligheterna till behandling i form av ytterligare revaskularisering är uttömda.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Det finns en patientgrupp som lider av svår invalidiserande angina pectoris (refraktär angina pectoris), trots optimal läkemedelsbehandling, och som inte är lämplig för kranskärlskirurgi (CABG) eller PCI. Cirka 2 procent av de patienter som genomgått kranskärlsröntgen uppfyller kriterierna för refraktär angina pectoris. Dessa patienter har generellt en låg livskvalitet.

Ryggmärgsstimulering bygger på ”gate control-teorin”. Elektriska signaler sänds från en inopererad impulsgenerator via en elektrod som implanterats i epiduralrummet till ryggmärgens baksträngar. Elektroden läggs in på en nivå så att patienten vid den elektriska stimuleringen får parestesier motsvarande det område där patienten känner av sin angina. Impulsgenera-torn programmeras individuellt och patienten kan därefter själv styra sin behandling med hjälp av en fjärrkontroll.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid refraktär angina ger ryggmärgstimulering jämfört med enbart medicinsk behandling

- signifikant bättre livskvalitet (begränsat vetenskapligt underlag)
- signifikant bättre funktionsklass (CCS) (begränsat vetenskapligt underlag)
- signifikant högre arbetskapacitet (begränsat vetenskapligt underlag)
- signifikant högre funktionsförmåga (begränsat vetenskapligt underlag)
- signifikant färre anginaepisoder (begränsat vetenskapligt underlag)
- signifikant lägre nitroglycerinkonsumtion (begränsat vetenskapligt underlag).

Effekterna avseende dessa mått bedöms vara kliniskt relevanta.

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av ryggmärgstimulering på mortalitet vid refraktär angina.

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma om det finns signifikanta skillnader i effekt på funktionsklass och nitroglycerinkonsumtion av ryggmärgstimulering jämfört med perifer kompressionsbehandling (EECP) vid refraktär angina [1].

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

De vanligaste komplikationerna vid SCS är infektioner och problem med elektroden. I den systematiska översikten [2] angavs infektion hos en av 104 redovisade patienter och lossad eller skadad elektrod i 10 av 128 patienter.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår tre studier [1-3], varav en systematisk översikt med sju ingående randomiserade kontrollerade studier, en ytterligare randomiserad kontrollerad studie samt en observationsstudie. Slutsatserna baseras på 144 personer för mortalitet, 66 personer för livskvalitet, 90 personer för arbetskapacitet, 88 personer för nitroglycerinkonsumtion, 18 personer för anginaepisoder och 42 personer för funktionsklass.

Slutsatsen avseende jämförelsen med EECP på nitrokonsumtion och funktionsklass baseras på en observationsstudie med sammanlagt 123 patienter i jämförelsen.

Slutsatserna ifrån de tabellerade studierna avseende positiva effekter avseende anginaepisoder, nitroglycerinkonsumtion, funktionsklass, arbets-kapacitet och livskvalitet stöds också i en översikt av 16 observationella studier med ”före-efter” design [4].

Saknas någon information i studierna?

Studier av långtidseffekter på symtom, livskvalitet och funktionsmått av ryggmärgstimulering jämfört med enbart medicinsk behandling saknas, likaså saknas studier av tillräcklig storlek på effekter på mortalitet och hjärtinfarkt.

Hälsoekonomisk bedömning

Ryggmärgstimulering genererade en låg kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår i jämförelse med konventionell läkemedelsbehandling vid behandling av refraktär angina pectoris (viss hälsoekonomisk evidens).

Referenser

1. Bondesson, S, Pettersson, T, Erdling, A, Hallberg, IR, Wackenfors, A, Edvinsson, L. Comparison of patients undergoing enhanced external counterpulsation and spinal cord stimulation for refractory angina pectoris. Coron Artery Dis. 2008; 19(8):627-34.
2. Taylor, RS, De Vries, J, Buchser, E, Dejongste, MJ. Spinal cord stimulation in the treatment of refractory angina: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. BMC cardiovascular disorders. 2009; 9:13.
3. Lanza, GA, Grimaldi, R, Greco, S, Ghio, S, Sarullo, F, Zuin, G, et al. Spinal cord stimulation for the treatment of refractory angina pectoris: a multicenter randomized single-blind study (the SCS-ITA trial). Pain. 2011; 152(1):45-52.
4. Lanza, GA, Barone, L, Di Monaco, A. Effect of spinal cord stimulation in patients with refractory angina: evidence from observational studies. Neuromodulation. 2012; 15(6):542-9; disdcussion 9.

Rad: A23.01
Tillstånd: Refraktär angina pectoris, hjärtinfarkt eller hjärtsvikt
Åtgärd: Stamcellsbehandling

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Stamcellsbehandling är en ny behandling under utveckling. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt på viktiga effektmått.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Efterförloppet till hjärtinfarkt kan ge upphov till hjärtsvikt på grund av att delar av hjärtmuskeln dör och ersätts av bindväv och därmed förlorar del av sin

pumpförmåga. Behandling med stamceller ger möjlighet att minska dessa negativa effekter genom att nya hjärtmuskelceller bildas.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid refraktär angina pectoris, hjärtinfarkt eller hjärtsvikt ger stamcellsbehandling

- ingen statistiskt signifikant effekt på vänsterkammarfunktionen (ejektionsfraktion i procent) jämfört med ingen stamcellsbehandling (måttligt stark vetenskapligt underlag).

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av stamcellsbehandling på mortalitet vid refraktär angina pectoris, hjärtinfarkt eller hjärtsvikt.

Effekten på vänsterkammarfunktionen är inte kliniskt relevant om det inte finns kliniska mått som till exempel minskad inläggning på sjukhus på grund av hjärtsvikt eller mått på livskvalitet inklusive funktionsförmåga.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Inga biverkningar har påvisats med behandling med benmärgsderiverade stamceller som har mobiliserats direkt från benmärgen. Däremot förekommer biverkningar vid mobilisering från perifert blod efter injektion av granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF).

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en systematisk översikt [1]. Slutsatserna baseras på 1 500 personer för dödlighet och 900 personer för vänsterkammarfunktion mätt med magnetisk resonanstomografi.

Saknas någon information i studierna?

Det saknas vetenskapligt underlag för att bedöma effekterna av stamcellsbehandling på livskvalitet vid hjärtinfarkt.

Det saknas vetenskapligt underlag för att bedöma effekterna av stamcellsbehandling vid hjärtsvikt och refraktär angina pectoris.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Clifford David, M, Fisher Sheila, A, Brunskill Susan, J, Doree, C, Mathur, A, Watt, S, et al. Stem cell treatment for acute myocardial infarction. Cochrane Database of Systematic Reviews: John Wiley & Sons, Ltd; 2012.

Rad: A24.01
Tillstånd: Hjärtinfarkt utan signifikanta stenoser i kranskärlen
Åtgärd: Magnetkamera-undersökning

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	**8**	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Åtgärden kan användas för differentialdiagnostik av myokardit och kardiomyopati. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma rutinmässig användning av åtgärden

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Tillståndet som avses är hjärtinfarkt utan signifikanta stenoser vid kranskärlsröntgen. Normala kranskärl eller stenoser < 50 procent vid kranskärlsröntgen ses vid 5–15 procent av alla hjärtinfarkter och är vanligare hos kvinnor än män [1, 2]. Hjärtinfarkt utan signifikanta stenoser tros vara kopplad till flera etiologier till exempel kranskärlsspasm, plackerosion eller ruptur och kranskärlsemboli som följd av förmaksflimmer eller förmaksfladder. Differentialdiagnoser är myokardit och kardiomyopati (främst Takotsubo eller stresskardiomyopati).

Ettårsmortaliteten hos svenska patienter med icke-ST-höjningsinfarkt och utan signifikanta stenoser är 2 procent vilket inte är lägre än mortaliteten hos patienter med icke-ST-höjningsinfarkt och signifikant kranskärlstenos i ett eller två kärl [3]. Antalet MACE (död, hjärtinfarkt, stroke) hos patienter med akut koronart syndrom utan signifikanta stenoser var 9 procent vid tvåårsuppföljning vilket inte skiljde sig från patienter med signifikanta stenoser när man korrigerade för riskfaktorer [4]. I obduktionsserier har man funnit att 17 procent av patienterna under 54 års ålder med hjärtinfarkt inte hade några signifikanta stenoser vid obduktionen [5]. Tillståndet är därför relativt vanligt.

Åtgärden är kontrastförstärkt magnetkamera-undersökning (MR, magnetisk resonanstomografi) vilket möjliggör differentialdiagnostik mellan hjärtinfarkt och myokardit eller kardiomyopati. Bilder som kan avbilda och kvantifiera nekros eller fibros samt ödem och kammarfunktion tas med en MR-kamera före och efter injektion av ett MR-kontrastmedel. Sensitiviteten för att detektera nekros eller fibros hos patienter med hjärtinfarkt och patologisk kranskärlsröntgen är cirka 95 procent vid akuta och kroniska infarkter. Undersökningen kan göras upprepade gånger eftersom den inte innebär joniserande strålning.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av magnetkamera-undersökning avseende diagnostisk tillförlitlighet, prognostisk betydelse och betydelse för beslut om behandling vid hjärtinfarkt utan signifikanta stenoser i kranskärlen.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

MR-kontrastmedel bör undvikas hos patienter med kraftigt sänkt njurfunktion.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår 22 studier med 1 382 patienter för diagnostisk tillförlitlighet [6-14]. Det innefattar fallstudier och i flera fall saknas referensmetoder för att kunna beräkna diagnostisk prestanda. Två studier med 217 patienter har visat på prognostisk betydelse och en studie med 130 patienter på betydelse för beslut av behandling.

Europeiska hjärtförbundet (ESC) har inga särskilda rekommendationer i sina riktlinjer avseende utredning av dessa patienter [1].

Saknas någon information i studierna?

Fler kontrollerade studier behövs för att veta om informationen från MR påverkar handläggningen och om den har prognostisk betydelse.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Hamm, CW, Bassand, JP, Agewall, S, Bax, J, Boersma, E, Bueno, H, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2011; 32(23):2999-3054.
2. Reynolds, HR. Myocardial infarction without obstructive coronary artery disease. Curr Opin Cardiol. 2012; 27(6):655-60.
3. Alfredsson, J, Lindback, J, Wallentin, L, Swahn, E. Similar outcome with an invasive strategy in men and women with non-ST-elevation acute coronary syndromes: from the Swedish Web-System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies (SWEDEHEART). Eur Heart J. 2011; 32(24):3128-36.
4. Rossini, R, Capodanno, D, Lettieri, C, Musumeci, G, Limbruno, U, Molfese, M, et al. Long-term outcomes of patients with acute coronary

syndrome and nonobstructive coronary artery disease. Am J Cardiol. 2013; 112(2):150-5.
5. Smilowitz, NR, Sampson, BA, Abrecht, CR, Siegfried, JS, Hochman, JS, Reynolds, HR. Women have less severe and extensive coronary atherosclerosis in fatal cases of ischemic heart disease: an autopsy study. Am Heart J. 2011; 161(4):681-8.
6. Chopard, R, Jehl, J, Dutheil, J, Genon, VD, Seronde, MF, Kastler, B, et al. Evolution of acute coronary syndrome with normal coronary arteries and normal cardiac magnetic resonance imaging. Arch Cardiovasc Dis. 2011; 104(10):509-17.
7. Leurent, G, Langella, B, Fougerou, C, Lentz, PA, Larralde, A, Bedossa, M, et al. Diagnostic contributions of cardiac magnetic resonance imaging in patients presenting with elevated troponin, acute chest pain syndrome and unobstructed coronary arteries. Arch Cardiovasc Dis. 2011; 104(3):161-70.
8. Agewall, S, Eurenius, L, Hofman-Bang, C, Malmqvist, K, Frick, M, Jernberg, T, et al. Myocardial infarction with angiographically normal coronary arteries. Atherosclerosis. 2011; 219(1):10-4.
9. Reynolds, HR, Srichai, MB, Iqbal, SN, Slater, JN, Mancini, GB, Feit, F, et al. Mechanisms of myocardial infarction in women without angiographically obstructive coronary artery disease. Circulation. 2011; 124(13):1414-25.
10. Leurent, G, Larralde, A, Boulmier, D, Fougerou, C, Langella, B, Ollivier, R, et al. Cardiac MRI studies of transient left ventricular apical ballooning syndrome (takotsubo cardiomyopathy): a systematic review. Int J Cardiol. 2009; 135(2):146-9.
11. Gerbaud, E, Harcaut, E, Coste, P, Erickson, M, Lederlin, M, Labeque, JN, et al. Cardiac magnetic resonance imaging for the diagnosis of patients presenting with chest pain, raised troponin, and unobstructed coronary arteries. Int J Cardiovasc Imaging. 2012; 28(4):783-94.
12. Friedrich, MG, Sechtem, U, Schulz-Menger, J, Holmvang, G, Alakija, P, Cooper, LT, et al. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper. J Am Coll Cardiol. 2009; 53(17):1475-87.
13. Collste, O, Sorensson, P, Frick, M, Agewall, S, Daniel, M, Henareh, L, et al. Myocardial infarction with normal coronary arteries is common and associated with normal findings on cardiovascular magnetic resonance imaging: results from the Stockholm Myocardial Infarction with Normal Coronaries study. J Intern Med. 2013; 273(2):189-96.
14. Lurz, P, Eitel, I, Adam, J, Steiner, J, Grothoff, M, Desch, S, et al. Diagnostic performance of CMR imaging compared with EMB in patients with suspected myocarditis. JACC Cardiovasc Imaging. 2012; 5(5):513-24.

Rad: A25.01
Tillstånd: Hjärtinfarkt med kardiogen chock
Åtgärd: Aortaballongpump i samband med PCI

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	**10**	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Åtgärden har ingen effekt på viktiga effektmått.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Vid hjärtinfarkt med kardiogen chock leder ischemin till att hjärtat inte klarar av att pumpa adekvat hjärtminutvolym. Detta orsakar hypoperfusion och svikt av ytterligare organsystem. Vid behandling med aortaballongpump läggs en avlång ballong in i aorta descendens via femoralisartären. Ballongen blåses upp i diastole och förbättrar därigenom koronarperfusionen. Omedelbart före nästa systole töms sedan ballongen aktivt vilket minskar ”afterload” och därmed även hjärtats syrgasbehov. Behandlingen syftar till att öka vänsterkammarfunktionen och hjärtminutvolymen.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid hjärtinfarkt med kardiogen chock ger aortaballongpump i samband med PCI

- ingen effekt på 30-dagarsmortalitet jämfört med konventionell behandling (starkt vetenskapligt underlag)
- ingen effekt på 12-månadersmortalitet jämfört med konventionell behandling (starkt vetenskapligt underlag)
- ingen effekt på förekomst av reinfarkt jämfört med konventionell behandling (begränsat vetenskapligt underlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

I de studier som ingår i granskningen har man inte funnit några skillnader i komplikationsfrekvens mellan interventionsgrupp och kontrollgrupp. Det finns dock sedan tidigare kända komplikationer där ischemi i benet är av störst betydelse.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår två studier, varav en systematisk översikt [1] och en randomiserad kontrollerad studie (RCT) [2, 3]. Data från RCT:n kommer

från orginalpublikationen samt från publicerade uppföljningsdata. Slutsatserna baseras på 748 personer för 30-dagarsmortalitet, 627 personer för 12-månadersmortalitet och 727 personer för reinfarkt.

Interventionsgruppen fick behandling med aortaballongpump där behandling inleddes innan PCI eller direkt efter PCI. Ett fåtal patienter revaskulariserades med kranskärlskirurgi (CABG). Alla patienterna fick sedvanlig intensivvård. För ett mindre antal patienter i den systematiska översikten jämfördes aortaballongpump med behandling med vänsterkammarassist (26 personer).

I den randomiserade kontrollerade studien av Thiele et al [2, 3] gjordes subgruppsanalyser utifrån kön, ålder, diabetes, hypertoni, ST-höjningsinfarkt eller icke-ST-höjningsinfarkt, anterior infarkt eller icke-anterior infarkt, tidigare hjärtinfarkt, mild hypotermi samt lågt blodtryck vid randomisering. Ingen av subgruppsanalyserna föll ut signifikant.

Saknas någon information i studierna?

Ingen relevant information saknas i studierna.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Unverzagt, S, Machemer, MT, Solms, A, Thiele, H, Burkhoff, D, Seyfarth, M, et al. Intra-aortic balloon pump counterpulsation (IABP) for myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. Cochrane Database Syst Rev. 2011; (7):CD007398.
2. Thiele, H, Zeymer, U, Neumann, FJ, Ferenc, M, Olbrich, HG, Hausleiter, J, et al. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. N Engl J Med. 2012; 367(14):1287-96.
3. Thiele, H, Zeymer, U, Neumann, FJ, Ferenc, M, Olbrich, HG, Hausleiter, J, et al. Intra-aortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock (IABP-SHOCK II): final 12 month results of a randomised, open-label trial. Lancet. 2013; 382(9905):1638-45.

Rad: A25.02
Tillstånd: Hjärtinfarkt med kardiogen chock
Åtgärd: Extrakorporeal membranoxygenering (ECMO) i samband med PCI

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad. Det vetenskapliga underlaget är begränsat på viktiga effektmått.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Vid hjärtinfarkt med kardiogen chock leder ischemin till att hjärtat inte klarar av att pumpa adekvat hjärtminutvolym. Detta orsakar hypoperfusion av perifera vävnader och svikt av ytterligare organsystem. Extrakorporeal membranoxygenering (ECMO) innebär att man leder blodet från kroppen för syresättning i en membranoxygenator varefter det pumpas tillbaka. Vid cirkulatorisk svikt används veno-arteriell ECMO.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av ECMO på mortalitet i samband med PCI vid hjärtinfarkt med kardiogen chock.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Tsao et al [1] observerade inga betydande biverkningar. Sheu et al [2] rapporterade om komplikation med den vaskulära accessen hos en av 46 patienter, transfusionskrävande blödningar hos åtta patienter och antibiotikabehandling på grund av misstänkt sepsis hos 87 procent. Hos 22 procent misslyckades man med att avsluta ECMO-behandlingen [2]. Neurologiska skador till följd av blödningar eller tromboembolism är inte beskrivet i dessa studier men anses som erkända komplikationer till ECMO.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår två kohortstudier där man jämför utfall innan respektive efter att man införde ECMO som behandlingsalternativ. Slutsatserna baseras på 129 personer för effektmåttet överlevnad 30 dagar efter insjuknande.

I den ena studien [1] inkluderades personer med antingen ST-höjningsinfarkt eller icke-ST-höjningsinfarkt med svår kardiogen chock som fick primär PCI. Personerna i den historiska kontrollgruppen fick behandling med aortaballongpump och sedvanlig intensivvård. Interventionsgruppen hade

samma inklusionskriterier men där inleddes ECMO-behandling på personer med sviktande cirkulation trots aortaballongpump och höga doser inotropi (18 av 33 patienter). Förutom en betydande mortalitetsvinst på kort sikt rapporterar Tsao et al [1] fortsatt mycket god överlevnad vid ett års uppföljning. Vid subgruppsanalys sågs liknande mortalitetsvinst för både ST-höjningsinfarkt och icke-ST-höjningsinfarkt. Vidare såg man mycket god effekt av ECMO i subgruppen med refraktär ventrikeltakykardi eller ventrikelflimmer.

I studien av Sheu et al [2] inkluderades enbart patienter med ST-höjningsinfarkt som genomgick primär PCI och hade svår kardiogen chock trots behandling med aortaballongpump. I interventionsgruppen gick man över till ECMO-behandling när inte aortaballongpump räckte. Alla patienter i interventionsgruppen fick behandling med ECMO. Även Sheu et al rapporterar en betydande mortalitetsvinst med en absolut riskreduktion på 33 procent för patienter behandlade med ECMO. Långtidsöverlevnad rapporterades ej och någon subgruppsanalys gjordes inte.

En uppdaterad litteratursökning gjordes 2015-03-10. Socialstyrelsens bedömning är dock att slutsatserna är oförändrade.

Saknas någon information i studierna?

Det saknas randomiserade studier som jämför ECMO-behandling med konventionell terapi. Kontrollgruppen har fått behandling med aortaballongpump och det saknas jämförelser med sedvanlig intensivvård utan aortaballongpump. Det saknas information om ytterligare effektmått exempelvis hjärtsvikt eller livskvalitet. Information om hur länge patienterna behandlades med ECMO saknas.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Tsao, NW, Shih, CM, Yeh, JS, Kao, YT, Hsieh, MH, Ou, KL, et al. Extracorporeal membrane oxygenation-assisted primary percutaneous coronary intervention may improve survival of patients with acute myocardial infarction complicated by profound cardiogenic shock. J Crit Care. 2012; 27(5):530 e1-11.
2. Sheu, JJ, Tsai, TH, Lee, FY, Fang, HY, Sun, CK, Leu, S, et al. Early extracorporeal membrane oxygenator-assisted primary percutaneous coronary intervention improved 30-day clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction complicated with profound cardiogenic shock. Crit Care Med. 2010; 38(9):1810-7.

Rad: A26.01
Tillstånd: Hjärtinfarkt och hjärtsvikt eller nedsatt systolisk vänsterkammarfunktion
Åtgärd: ACE-hämmare som långtidsbehandling

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Tillståndet har en stor svårighetsgrad. Effekten av behandlingen är god.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid hjärtsvikt eller nedsatt vänsterkammarfunktion efter hjärtinfarkt ger långtidsbehandling med ACE-hämmare

- minskad mortalitet från 29,1 till 23,4 procent (odds ratio 0,74, 95-procentigt konfidensintervall 0,66–0,83) (evidensstyrka 1)
- minskad förekomst av reinfarkt från 13,2 till 10,8 procent (odds ratio 0,80, 95-procentigt konfidensintervall 0,69–0,94)
- minskad förekomst av återinläggning för hjärtsvikt från 15,5 till 11,9 procent (odds ratio 0,73, 95-procentigt konfidensintervall 0,63–0,85)
- ingen påverkan på förekomsten av stroke.

Behandlingen hade en positiv effekt på mortaliteten vid alla nivåer av nedsatt vänsterkammarfunktion, men den största proportionella nyttan sågs hos dem med lägst vänsterkammarfunktion. Nyttan av behandlingen var oberoende av kön, ålder eller övrig medicinering.

I en retrospektiv subanalys av TRACE-studien fann man att långtidsbehandling med ACE-hämmare hos patienter med vänsterkammardysfunktion efter hjärtinfarkt föreföll särskilt gynnsam hos patienter med samtidig diabetes, såväl för att minska långtidsmortalitet som för att reducera progress till svår hjärtsvikt [1].

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en systematisk översikt [2] med randomiserade placebokontrollerade studier av långtidsbehandling med ACE-hämmare till patienter med hjärtsvikt eller nedsatt vänsterkammarfunktion efter hjärtinfarkt.

Socialstyrelsens bedömning 2015 är att slutsatserna från 2008 kvarstår och att det därför inte finns behov av ny litteratursökning.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Gustafsson, I, Torp-Pedersen, C, Kober, L, Gustafsson, F, Hildebrandt, P. Effect of the angiotensin-converting enzyme inhibitor trandolapril on mortality and morbidity in diabetic patients with left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction. Trace Study Group. J Am Coll Cardiol. 1999; 34(1):83-9.
2. Flather, MD, Yusuf, S, Kober, L, Pfeffer, M, Hall, A, Murray, G, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Lancet. 2000; 355(9215):1575-81.

Rad: A26.02
Tillstånd: Hjärtinfarkt och hjärtsvikt eller nedsatt systolisk vänsterkammarfunktion
Åtgärd: Angiotensinreceptorblockerare som långtidsbehandling

Rekommendation

1	**2**	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor svårighetsgrad. Åtgärden har effekt, men det finns en viss tveksamhet att den är lika bra som behandling med ACE-hämmare.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

- Angiotensinreceptorblockerare (ARB) är ett alternativ till ACE-hämmare vid hjärtinfarkt och tecken på hjärtsvikt eller nedsatt vänsterkammarfunktion (gott vetenskapligt underlag).

Två studier har jämfört värdet av ARB med ACE-hämmare efter hjärtinfarkt hos högriskpatienter (tecken på hjärtsvikt, nedsatt vänsterkammarfunktion och/eller Q-vågsinfarkt i framväggen).

I OPTIMAAL-studien [1] förelåg ingen signifikant skillnad mellan losartan och captopril avseende mortalitet, men losartan nådde inte det prespecificerade kriteriet för ”non-inferiority” i förhållande till captopril.

I Valiant-studien [2] förelåg heller ingen signifikant skillnad mellan valsartan och captopril avseende mortalitet, men i denna studie uppfyllde valsartan de prespecificerade kraven på ”non-inferiority”. Kombinationen av valsartan och captopril gav ingen ökad effekt jämfört med endera av drogerna, däremot ökade biverkningarna signifikant.

Vilka studier ingår i granskningen?

Socialstyrelsens bedömning 2015 är att slutsatserna från 2008 kvarstår och att det därför inte finns behov av ny litteratursökning.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Dickstein, K, Kjekshus, J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. Lancet. 2002; 360(9335):752-60.
2. Pfeffer, MA, McMurray, JJ, Velazquez, EJ, Rouleau, JL, Kober, L, Maggioni, AP, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. N Engl J Med. 2003; 349(20):1893-906.

Rad: A27.03
Tillstånd: ST-höjningsinfarkt
Åtgärd: Bolusinjektion med GPIIb/IIIa-hämmare i kombination med heparin i samband med primär PCI

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad. Det vetenskapliga underlaget är dock otillräckligt för att bedöma effekten av åtgärden.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Hjärtinfarkt orsakas vanligen av en plackruptur med påföljande pålagring av en blodpropp. Vid ST-höjningsinfarkt orsakar blodproppen vanligen ett helt tilltäppt ett kranskärl. I dag är den i Sverige dominerande behandlingen primär PCI då tromben sönderdelas mekaniskt med ballongvidgning. Samtidig behandling med trombocythämning och antikoagulation mot bildandet av tromber är viktig.

Tidigare studier visade att GPIIb/IIIa-hämmare som tillägg till heparin, vid PCI hos patienter med ST-höjningsinfarkt, hade mortalitetsminskande effekt, vilket visats i en metaanalys [1]. Denna kombination var därför länge standardbehandling. Flertalet av dessa studier är gamla och speglar inte dagens behandling i övrigt. Om enbart de studier som använde förbehandling med peroral ADP-receptorhämmare togs med var skillnaden i mortalitet inte längre signifikant (risk ratio 0,72, 95-procentigt konfidensintervall 0,42–1,21). Man noterade också cirka 50 procent ökad blödningsrisk med GPIIb/IIIa-hämmare, oberoende av om förbehandling med ADP-hämmare använts.

I HORIZONS-AMI-studien [2] jämfördes den direkta trombinhämmaren bivalirudin med GPIIb/IIIa-hämmare i kombination med heparin i samband med primär PCI. Man fann framför allt lägre incidens av allvarlig blödning med bivalirudin, men även lägre mortalitet. Även denna studie, som publicerades 2008, skiljer sig en del från dagens behandling i övrigt, till exempel var användandet av radialisaccess och moderna ADP-receptorhämmare ovanligt.

GPIIb/IIIa-hämmare som bolusinjektion har förts fram som ett alternativ med argumenten att med mera användande av radialisaccess borde betydelsen av blödningskomplikationer bli mindre och med moderna perorala trombocythämmare borde betydelsen av långvarig infusion efter primär PCI bli mindre.

EPIC-studien jämförde placebo med abciximab som bolusdos med eller utan 12 timmars infusion hos patienter som bedömdes ha hög risk för komplikationer på grund av akut koronart syndrom eller koronaranatomi [3]. På ett kombinerat ischemiskt utfallsmått hade bolus och infusion bättre effekt än bolus enbart eller placebo. Resultatet bidrog till att bolus och infusion under lång tid blev standardbehandling. Numerärt noterades lägre incidens av blödningar med bolus enbart.

En senare observationell studie av en population (huvudsakligen med stabil angina pectoris) behandlad med PCI indikerar lägre risk för vaskulära komplikationer med bolus enbart [4].

En randomiserad studie (större delen av populationen hade instabil angina pectoris) visade ingen skillnad på utfallsmåtten ischemiska komplikationer eller blödningskomplikationer [5].

Det finns inga randomiserade studier som har undersökt GPIIb/IIIa-hämmare som bolusdos i samband med PCI. En observationstudie med historiska kontroller finns. Förutom den beskrivna skillnaden i bolus eller bolus och infusion redovisas skillnad i laddningsdos av clopidogrel med högre dos i gruppen som inte fick infusion. Studien har inte tillräcklig statistisk styrka

för kliniska utfallsmått, men eftersom det är den enda studie vi funnit vid litteratursökning utgör den underlag för denna granskning [6].

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av bolusinjektion med GPIIb/IIIa-hämmare i kombination med heparin i samband med primär PCI vid ST-höjningsinfarkt.

Skillnaderna mellan grupperna är inte statistiskt signifikanta för något av utfallsmåtten. Antalet händelser är få, speciellt allvarliga blödningar som bara var tre sammanlagt i de båda grupperna.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Alla antikoagulantia, inte minst GPIIb/IIIa-hämmare, ökar risken för blödningar. GPIIb/IIIa-hämmare, och i synnerhet abciximab, ökar risken för trombocytopeni.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en observationsstudie [6] med 682 patienter.

Saknas någon information i studierna?

Ingen relevant information saknas i studierna.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Sethi, A, Bajaj, A, Bahekar, A, Bhuriya, R, Singh, M, Ahmed, A, et al. Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors with or without thienopyridine pretreatment improve outcomes after primary percutaneous coronary intervention in high-risk patients with ST elevation myocardial infarction--a meta-regression of randomized controlled trials. Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions. 2013; 82(2):171-81.
2. Stone, GW, Witzenbichler, B, Guagliumi, G, Peruga, JZ, Brodie, BR, Dudek, D, et al. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. N Engl J Med. 2008; 358(21):2218-30.
3. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. The EPIC Investigation. N Engl J Med. 1994; 330(14):956-61.
4. Kini, AS, Chen, VH, Krishnan, P, Lee, P, Kim, MC, Mares, A, et al. Bolus-only versus bolus + infusion of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors during percutaneous coronary intervention. Am Heart J. 2008; 156(3):513-9.
5. Bertrand, OF, De Larochelliere, R, Rodes-Cabau, J, Proulx, G, Gleeton, O, Nguyen, CM, et al. A randomized study comparing same-day home discharge and abciximab bolus only to overnight hospitalization and

abciximab bolus and infusion after transradial coronary stent implantation. Circulation. 2006; 114(24):2636-43.
6. Berglund, U, Nilsson, L, Janzon, M. Abciximab bolus with optional infusion in intervention for ST-elevation myocardial infarction. Scandinavian cardiovascular journal : SCJ. 2013; 47(4):230-5.

Rad: A27.04
Tillstånd: ST-höjningsinfarkt
Åtgärd: GPIIb/IIIa-hämmare i kombination med heparin i samband med primär PCI

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	**8**	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad men det finns andra åtgärder som har bättre risk-nytta-profil.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

ST-höjningsinfarkt (STEMI) orsakas vanligen av en plackruptur med påföljande pålagring av en blodpropp. Vid STEMI orsakar blodproppen vanligen ett helt tilltäppt kranskärl. Den i Sverige i dag dominerande behandlingen är primär PCI, där tromben sönderdelas mekaniskt med ballongvidgning. Samtidig behandling med trombocythämning och antikoagulation mot bildandet av tromber är viktig.

GPIIb/IIIa-hämmare har under lång tid varit förstahandsval som tillägg till heparin vid primär PCI. I detta dokument redovisas en metaanalys där ingående studier jämför GPIIb/IIIa-hämmare i kombination med heparin med enbart heparin.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid ST-höjningsinfarkt ger GPIIb/IIIa-hämmare i kombination med heparin i samband med primär PCI

- en absolut riskreduktion på 1,0 procent på mortalitet jämfört med heparin (begränsat vetenskapligt underlag)
- en relativ riskökning med 1,46 (95-procentigt konfidensintervall 1,08–1,99) för allvarlig blödning jämfört med heparin (begränsat vetenskapligt underlag).

Denna metaanalys jämför GPIIb/IIIa-hämmare med heparin vid primär PCI. Ingående studier är publicerade mellan 1998 och 2012. I gruppen GPIIb/IIIa-hämmare ingår såväl abciximab som eptifibatid och tirofiban. Detta är rimligt eftersom samtliga tre läkemedel använts i detta sammanhang, även om abciximab är mera studerat. Jämförelser mellan abciximab och eptifibatid och tirofiban har inte visat på någon tydlig skillnad i effekt [1].

Ingen studiepopulation i de inkluderade studierna har samtidig behandling med de perorala, mera effektiva, trombocythämmare som används i dag, vilket påverkar överförbarheten till aktuella förhållanden.

Riskökningen för allvarlig blödning redovisas inte i absoluta termer i den aktuella metaanalysen som ingår. I en äldre metaanalys från 2009 [2] var risken för allvarlig blödning med GPIIb/IIIa-hämmare 3 procent jämfört med 2,3 procent för heparin (odds ratio 1,41, 95-procentigt konfidensintervall 1,04–1,93).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Ja, ökad risk för allvarlig blödning, se ovan.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en metaanalys bestående av 20 randomiserade studier publicerade mellan 1998 och 2012 [3]. Slutsatserna baseras på 7 414 personer. Det studerade effektmåttet är mortalitet, 30-dagars mortalitet i 17 studier, 6-månaders mortalitet (då 30-dagars mortalitet inte gick att få fram) i tre studier.

Saknas någon information i studierna?

Det saknas långtidsuppföljning.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Ottani, F, La Vecchia, L, De Vita, M, Catapano, O, Tarantino, F, Galvani, M. Comparison by meta-analysis of eptifibatide and tirofiban to abciximab in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. Am J Cardiol. 2010; 106(2):167-74 e1.
2. De Luca, G, Navarese, E, Marino, P. Risk profile and benefits from Gp IIb-IIIa inhibitors among patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty: a meta-regression analysis of randomized trials. Eur Heart J. 2009; 30(22):2705-13.
3. Sethi, A, Bajaj, A, Bahekar, A, Bhuriya, R, Singh, M, Ahmed, A, et al. Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors with or without thienopyridine pretreatment improve outcomes after primary percutaneous coronary intervention in high-risk patients with ST elevation myocardial infarction--a meta-regression of randomized controlled trials. Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions. 2013; 82(2):171-81.

Rad: A27.05
Tillstånd: ST-höjningsinfarkt utan kardiogen chock
Åtgärd: PCI av icke-infarktrelaterade kärl i samband med primär PCI

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Det vetenskapliga underlaget är begränsat eller otillräckligt för viktiga effektmått. Det pågår internationella studier varav en är skandinavisk.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Förekomst av förträngningar i kranskärlen undersöks med kranskärlsröntgen. Vid hjärtinfarkt ses vanligen ett kärl som är helt eller delvis tilltäppt av en blodpropp. PCI är den rekommenderade behandlingsmetoden vid akut hjärtinfarkt när ett kranskärl är helt tilltäppt (ST-höjningsinfarkt). Att åtgärda det akuta stoppet i blodkärlet stöds av internationella behandlingsriktlinjer, men huruvida eventuella andra förträngningar i kranskärlen, som inte ger upphov till den akuta hjärtinfarkten ska åtgärdas, är en kontroversiell fråga. Internationella behandlingsriktlinjer stödjer endast åtgärd av den akuta tilltäppningen (så kallad culprit-PCI) under förutsättning att patienten inte befinner sig i kardiogen chock.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid ST-höjningsinfarkt utan kardiogen chock ger behandling av icke-infarktrelaterat kärl i samband med primär-PCI:

- en absolut riskreduktion på 2,3 - 2,7 procentenheter för risken att insjukna i ny hjärtinfarkt (begränsat vetenskapligt underlag)
- en absolut riskreduktion på 11,0 - 11,4 procentenheter för risken att genomgå ny revaskularisering (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av PCI av icke-infarktrelaterat kärl i samband med primär PCI på lång- och korttidsöverlevnad vid ST-höjnings infarkt.

Att åtgärda andra förträngningar än de infarktrelaterade kan medföra minskade besvär av ansträngningsutlösta bröstsmärtor efter hjärtinfarkt och förebygga att den behandlade förträngningen ytterligare tilltar. Att det finns visst stöd för att risken för en ny hjärtinfarkt minskas vid PCI av icke-infarktrelaterade kärl, kan ha betydelse för patienterna sjuklighet, fram för allt risk för utveckling av ischemisk betingad hjärtsvikt. Den kliniska betydelsen av att risken

för ny revaskularisering minskas vid PCI av icke-infarkt relaterade kärl är begränsad. Detta på grund av att patienter som har förträngningar i dessa kranskärl har större sannolikhet att utveckla symtom på kärlkramp och därmed större sannolikhet att genomgå ny revaskularisering. Fördelen med att utföra culprit-PCI är däremot att enbart symtomatiska förträngningar behandlas. Därmed minskar risken för överbehandling och därtill associerade biverkningar.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Behandling av flera kranskärl samtidigt kommer att förlänga behandlingstiden och härmed öka risken för komplikation under behandlingen. Vid förlängd behandlingstid ökar genomlysningstiden med röntgen och patienten exponeras för mera röntgenkontrastmedel, vilket kan medföra ökad risk för strålskada och kontrastinducerad njursvikt. Vidare kommer man vid flerkärlsbehandling att öka den totala längden av stent i kärlen vilket är associerat med högre risk för stenttrombos, ett tillstånd med hög dödlighet.

Vilka studier ingår i granskningen?

En översyn av dessa riktlinjer genomfördes våren 2018, då nya studier har tillkommit. I granskningen ingår en systemisk översikt [1]som inkluderar 9 randomiserade kontrollerade studier (RCT) samt ytterligare en RCT [2]. Slutsatserna baseras på 3 121 personer för effektmåttet långtidsdödlighet, 696 personer för korttidsdödlighet, 2 994 personer för hjärtinfarkt samt 3 511 personer för effektmåttet revaskularisering.

Interventionsgruppen (1 547 personer) fick behandling med PCI av infarktrelaterade kranskärl och samtidig behandling av icke infarktrelaterade stenoser (flerkärls-PCI). Kontrollgruppen (1 676 personer) fick behandling med PCI av enbart infarktrelaterade kärl (culprit-PCI).

Flera av de ingående studier använde ett kombinerat effektmått bestående av död, ny icke-fatal hjärtinfarkt och ny revaskularisering, som primärt effektmått. En studie avslutades i förtid på grund av att utfallet var signifikant till fördel för flerkärls-PCI. Detta sätt att analysera studier är problematisk, då resultaten för det primära effektmåttet i hög grad drivs av risken för ny revaskularisering, vilket är det effektmått som har minst betydelse för patienterna. Den systemiska översikten som ingår i denna granskning fokuserar därför på analys av originalstudiernas sekundära effektmått.

Tre pågående RCT, relevanta för åtgärden, identifierades vid sökning i clinicaltrials.com (Full Revasc (4 052 patienter), COMPLETE (3 900) patienter och FAIO (560 patienter)). Totalt planeras 8 512 patienter att randomiseras till antigen culprit-PCI eller flerkärls-PCI. Alla tre studier kommer att utvärdera efterföljande risk för död, hjärtinfarkt och revaskularisering. När dessa studier publiceras förväntas det vetenskapliga underlaget stärkas avsevärt.

Saknas någon information i studierna?

Ingen relevant information saknas i studierna utifrån de uppställda inklusionskriterierna.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Bravo Claudio, A, Hirji Sameer, A, Bhatt Deepak, L, Kataria, R, Faxon David, P, Ohman, EM, et al. Complete versus culprit-only revascularisation in ST elevation myocardial infarction with multi-vessel disease. Cochrane Database of Systematic Reviews: John Wiley & Sons, Ltd; 2017.
2. Smits, PC, Abdel-Wahab, M, Neumann, FJ, Boxma-de Klerk, BM, Lunde, K, Schotborgh, CE, et al. Fractional Flow Reserve-Guided Multivessel Angioplasty in Myocardial Infarction. New England journal of medicine; 2017. s. 1234-44.

Versionshistorik

År	Ändring avser
2018	Kunskapsunderlaget i aktuell rekommendation har uppdaterats.

Rad: A27.06
Tillstånd: ST-höjningsinfarkt
Åtgärd: Rutinmässig trombaspiration i samband med primär PCI

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	**8**	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Åtgärden har ingen effekt på viktiga effektmått. Åtgärden kan dock vara motiverad i vissa situationer för att tekniskt underlätta genomförandet av PCI.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

PCI är i dag den dominerande behandlingsmetoden vid stopp i hjärtats kranskärl orsakat av en blodpropp (trombos). I de flesta fall när EKG-bilden är förenlig med ST-höjning, finns en blodpropp som täpper igen något av hjärtats blodkärl. Behandling genom att suga ut denna blodpropp (trombaspiration), i kombination med traditionell behandling i form av stentimplantation, har varit föremål för debatt.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid ST-höjningsinfarkt ger rutinmässig trombaspiration i samband med primär PCI

- ingen skillnad i dödlighet under uppföljningstiden på 30 dagar jämfört med enbart primär PCI (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en större randomiserad registerstudie och en metaanalys bestående av flera mindre studier med varierande kvalitet [1, 2].

Saknas någon information i studierna?

Uppföljningen av patienterna var endast 30 dagar och en längre uppföljningstid hade varit önskvärd.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Fröbert, O, Lagerqvist, B, Olivecrona, GK, Omerovic, E, Gudnason, T, Maeng, M, et al. Thrombus aspiration during ST-segment elevation myocardial infarction. N Engl J Med. 2013; 369(17):1587-97.
2. Mongeon, FP, Belisle, P, Joseph, L, Eisenberg, MJ, Rinfret, S. Adjunctive thrombectomy for acute myocardial infarction: A bayesian meta-analysis. Circ Cardiovasc Interv. 2010; 3(1):6-16.

Rad: A28.01
Tillstånd: ST-höjningsinfarkt utan reperfusionsbehandling
Åtgärd: Fondaparinux

Rekommendation

1	2	**3**	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad och behandlingen har en god effekt. Alternativa behandlingar saknas och det råder en underbehandling.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid ST-höjningsinfarkt utan reperfusionsbehandling ger behandling med fondaparinux

- minskad risk för död och hjärtinfarkt (visst vetenskapligt underlag).

I den stora OASIS-6-studien (n = 12 092) studerades behandling med fondaparinux i upp till åtta dagar vid ST-höjningsinfarkt oavsett om reperfusionsterapi gavs eller ej, och i händelse av reperfusionsterapi, oavsett om den gavs som trombolys eller direkt PCI [1]. Hos de 2 867 patienter som inte fick någon reperfusionsbehandling var förekomsten av död eller hjärtinfarkt efter 30 dagar (primär endpoint) signifikant lägre hos dem som fått fondaparinux jämfört med dem som fått placebo, 12,2 jämfört med 15,1 procent (hazard ratio 0,80, 95-procentigt konfidensintervall 0,65–0,98). Förekomsten av blödningsbiverkningar särredovisades inte för denna subgrupp, men det fanns ingen signifikant skillnad i allvarliga blödningar mellan fondaparinux och placebobehandlade totalt sett i studien (inkluderande patienter med trombolysbehandling utan indikation för adjuvant heparinbehandling), 1,4 mot 2,0 procent (hazard ratio 0,68, 95-procentigt konfidensintervall 0,45–1,02).

Vilka studier ingår i granskningen?

Socialstyrelsens bedömning 2015 är att slutsatserna från 2008 kvarstår och att det därför inte finns behov av ny litteratursökning.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar, eftersom Socialstyrelsen har sökt efter hälsoekonomiskt underlag men inte funnit något relevant material.

Referenser

1. Yusuf, S, Mehta, SR, Chrolavicius, S, Afzal, R, Pogue, J, Granger, CB, et al. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. JAMA. 2006; 295(13):1519-30.

Rad: A29.01
Tillstånd: ST-höjningsinfarkt behandlad med acetylsalicylsyra
Åtgärd: Prasugrel som tillägg

Rekommendation

1	2	**3**	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad. Det finns en alternativ åtgärd som fått en högre prioritet.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Förträngningar i hjärtats kranskärl kan leda till blodpropp som plötsligt helt eller delvis täpper till kranskärlet så att blodet inte når fram till hjärtmuskulaturen. Om avstängningen kvarstår mer än 20 till 30 minuter utvecklas en hjärtinfarkt, vars storlek beror på vilket kärl som drabbats och hur länge avstängningen varar. Behandlingen går därför ut på att i första hand öppna det tilltäppta kärlet och att därefter med blodförtunnande läkemedel förebygga att kärlet täpps igen på nytt.

När det blodförtunnande läkemedlet klopidogrel ges tillsammans med acetylsalicylsyra (ASA) vid ST-höjningshjärtinfarkt minskas risken för ischemiska händelser medan risken ökas något för blödningar. Ett nytt trombocythämmande (blodförtunnande) läkemedel. prasugrel, har jämförts med klopidogrel som tillägg till ASA vid ST-höjningshjärtinfarkt.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid ST-höjningsinfarkt ger behandling med prasugrel som tillägg till ASA

- ingen minskad risk för död under uppföljningstiden jämfört med behandling med klopidogrel (måttlig evidensstyrka)
- ingen minskad risk för kardiovaskulär död under uppföljningstiden jämfört med behandling med klopidogrel (måttlig evidensstyrka)
- en absolut riskreduktion med 2,2 procentenheter för hjärtinfarkt under uppföljningstiden jämfört med behandling med klopidogrel (hazard ratio 0,75, 95-procentigt konfidensintervall 0,59–0,95) (hög evidensstyrka)
- ingen minskad risk för stroke under uppföljningstiden jämfört med behandling med klopidogrel (måttlig evidensstyrka)
- en absolut riskreduktion med 1,2 procentenheter för stenttrombos under uppföljningstiden jämfört med behandling med klopidogrel

(hazard ratio 0,58, 95-procentigt konfidensintervall 0,36–0,93) (hög evidensstyrka)
- ingen ökad risk för allvarlig blödning under uppföljningstiden jämfört med behandling med klopidogrel (måttlig evidensstyrka).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Behandling med prasugrel jämfört med behandling med klopidogrel innebär ökad risk för allvarlig blödning efter kranskärlsoperation, 18,8 procent jämfört med 2,7 procent.

Vilka studier ingår i granskningen?

I underlaget ingår en studie [1] som utgör en subanalys av en tidigare randomiserad kontrollerad multicenterstudie med en uppföljningstid på upp till 15 månader [2]. Subanalysen omfattar totalt 3 534 patienter med ST-höjningsinfarkt och planerad behandling med ballongvidgning. Personer som nyligen behandlats med trombolys ingick inte i studien. Studien jämför behandling med prasugrel som tillägg till ASA med standardbehandlingen klopidogrel och ASA. I studien redovisas bland annat resultat för totalmortalitet, hjärtinfarkt, stroke, stenttrombos och allvarliga blödningskomplikationer.

En uppdaterad litteratursökning gjordes 2013-06-11 och 2013-07-03. Socialstyrelsens bedömning är dock att slutsatserna är oförändrade.

Saknas någon information i studierna?

Information saknas om behandling av ST-höjningsinfarkt utan planerad ballongvidgning, samt effekt på icke-procedurrelaterad hjärtinfarkt och avbrott på grund av biverkningar.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar, eftersom Socialstyrelsen har sökt efter hälsoekonomiskt underlag men inte funnit något relevant material.

Referenser

1. Montalescot, G, Wiviott, SD, Braunwald, E, Murphy, SA, Gibson, CM, McCabe, CH, et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. Lancet. 2009; 373(9665):723-31.
2. Wiviott, SD, Braunwald, E, McCabe, CH, Montalescot, G, Ruzyllo, W, Gottlieb, S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2007; 357(20):2001-15.

Rad: A29.02
Tillstånd: ST-höjningsinfarkt behandlad med acetylsalicylsyra
Åtgärd: Ticagrelor som tillägg

Rekommendation

1	**2**	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad. Det vetenskapliga underlaget kan appliceras på en bred population vilket kan underlätta implementeringen.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Förträngningar i hjärtats kranskärl kan leda till blodpropp som plötsligt helt eller delvis täpper till kranskärlet så att blodet inte når fram till hjärtmuskulaturen. Om avstängningen kvarstår mer än 20–30 minuter utvecklas en hjärtinfarkt, vars storlek beror på vilket kärl som drabbats och hur länge avstängningen varar. Behandlingen går därför ut på att i första hand öppna det tilltäppta kärlet och att därefter med blodförtunnande läkemedel förebygga att kärlet täpps igen på nytt.

När det blodförtunnande läkemedlet klopidogrel ges tillsammans med acetylsalicylsyra (ASA) vid akuta koronara syndrom minskas risken för ischemiska händelser medan risken ökas något för blödningar. Ett nytt trombocythämmande (blodförtunnande) läkemedel, ticagrelor, har jämförts med klopidogrel som tillägg till ASA vid ST-höjningshjärtinfarkt.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid ST-höjningsinfarkt ger behandling med ticagrelor som tillägg till ASA

- ingen minskad risk för död under uppföljningstiden jämfört med behandling med klopidogrel (måttlig evidensstyrka)
- måttligt lägre risk för hjärtinfarkt under uppföljningstiden jämfört med behandling med klopidogrel (hazard ratio 0,80, 95-procentigt konfidensintervall 0,65–0,98) (hög evidensstyrka)
- måttligt ökad risk för stroke under uppföljningstiden jämfört med behandling med klopidogrel (hazard ratio 1,63, 95-procentigt konfidensintervall 1,07–2,48) (hög evidensstyrka)
- måttligt lägre risk för stenttrombos under uppföljningstiden jämfört med behandling med klopidogrel (hazard ratio 0,66, 95-procentigt konfidensintervall 0,45–0,95) (hög evidensstyrka)
- ingen ökad risk för allvarlig blödning under uppföljningstiden jämfört med behandling med klopidogrel (måttlig evidensstyrka).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Dyspne (andfåddhet) förekommer oftare vid behandling med ticagrelor än klopidogrel, 12,6 procent jämfört med 8,4 procent.

Vilka studier ingår i granskningen?

I underlaget ingår en studie [1] som utgör en subanalys av en tidigare randomiserad kontrollerad multicenterstudie med en uppföljningstid på upp till 12 månader [2]. Studien omfattar totalt 7 544 patienter med ST-höjningsinfarkt. Personer som nyligen behandlats med trombolys ingick inte i studien. Studien jämför behandling med ticagrelor som tillägg till ASA med standardbehandlingen klopidgrel och ASA. I studien redovisas bland annat resultat för totalmortalitet, hjärtinfarkt, stroke, stenttrombos och allvarliga blödningskomplikationer.

En uppdaterad litteratursökning gjordes 2013-06-11 och 2013-07-03. Socialstyrelsens bedömning är dock att slutsatserna är oförändrade.

Saknas någon information i studierna?

Personer som nyligen behandlats med trombolys uteslöts från studien. Information saknas om andelen som avbröt behandlingen på grund av biverkan.

Hälsoekonomisk bedömning

Ticagrelor jämfört med klopidogrel vid behandling av ST-höjningsinfarkt är förknippad med en låg kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (god hälsoekonomisk evidens).

Referenser

1. Steg, PG, James, S, Harrington, RA, Ardissino, D, Becker, RC, Cannon, CP, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with ST-elevation acute coronary syndromes intended for reperfusion with primary percutaneous coronary intervention: A Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial subgroup analysis. Circulation. 2010; 122(21):2131-41.
2. Wallentin, L, Becker, RC, Budaj, A, Cannon, CP, Emanuelsson, H, Held, C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2009; 361(11):1045-57.

Rad: A29.03
Tillstånd: ST-höjningsinfarkt behandlad med acetylsalicylsyra
Åtgärd: Klopidogrel som tillägg

Rekommendation

1	2	3	4	**5**	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad men det finns andra alternativ som har bättre effekt vid tillståndet.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

- Tillägg av klopidogrel till acetylsalicylsyra (ASA) under vårdtiden vid ST-höjningsinfarkt har effekt oavsett val av reperfusionsstrategi (gott vetenskapligt underlag)
- Tillägg av klopidogrel till ASA under de första tre till tolv månaderna minskar risken för hjärtinfarkt, död eller stroke efter en episod av instabil kranskärlssjukdom, men risken för blödningskomplikationer vid långtidsbehandling ökar (gott vetenskapligt underlag).

Klopidogrel verkar genom att hämma trombocyternas ADP-receptorer. I en mycket stor studie (45 852 patienter) jämfördes klopidogrel 75 mg/dag med placebo, som tillägg till ASA under vårdtiden, hos patienter med misstänkt akut hjärtinfarkt (93 procent hade ST-höjning eller skänkelblock) [1]. Tillägg av klopidogrel minskade förekomsten av död, reinfarkt eller stroke (primär endpoint) under vårdtiden från 10,1 till 9,2 procent (odds ratio 0,91, 95-procentigt konfidensintervall 0,86–0,97). Sjukhusmortaliteten reducerades från 8,1 till 7,5 procent (odds ratio 0,93, 95-procentigt konfidensintervall 0,87–0,99). Ingen ökad förekomst av allvarliga blödningar förelåg (0,58 mot 0,55 procent).

I en annan studie studerades värdet av tillägg av klopidogrel till ASA jämfört med placebo vid trombolysbehandling av ST-höjningsinfarkt hos 3 491 patienter [2]. Klopidogrel gavs som en bolusdos på 300 mg omedelbart före start av trombolysbehandlingen, följt av 75 mg/dag fram till en kranskärlsröntgen efter 48–192 timmar. Tillägg av klopidogrel minskade förekomsten av ockluderat infarktrelaterat kärl vid kranskärlsröntgen, död eller reinfarkt före kranskärlsröntgen (primär endpoint), från 21,7 till 15,0 procent (odds ratio 0,64, 95-procentigt konfidensintervall 0,53–0,76). Vid 30-dagarsuppföljningen hade tillägg av klopidogrel minskat förekomsten av kardiovaskulär död, reinfarkt eller re-ischemi ledande till omedelbar revaskularisering från

14,1 till 11,6 procent (p = 0,03). Det förelåg ingen skillnad för kardiovaskulär död efter 30 dagar (4,4 jämfört med 4,5 procent), inte heller för större blödningar (1,3 jämfört med 1,1 procent).

Det saknas studier som studerat värdet av förbehandling med klopidogrel vid direkt PCI på grund av ST-höjningsinfarkt. Emellertid visade en substudie till Clarity-studien [3] att förbehandling med klopidogrel före planerad PCI, 2–8 dagar efter trombolysbehandling, minskade förekomsten av kardiovaskulär död, hjärtinfarkt och stroke efter PCI fram till 30-dagarsuppföljningen (justerad odds ratio 0,54, 95-procentigt konfidensintervall 0,35–0,85).

Vilka studier ingår i granskningen?

En uppdaterad litteratursökning gjordes 2013-07-03 och 2013-06-11. Socialstyrelsens bedömning är dock att slutsatserna är oförändrade.

Hälsoekonomisk bedömning

Klopidogrel plus ASA jämfört med endast ASA vid behandling av ST-höjningsinfarkt gav en låg kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (god hälsoekonomisk evidens).

Referenser

1. Chen, ZM, Jiang, LX, Chen, YP, Xie, JX, Pan, HC, Peto, R, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2005; 366(9497):1607-21.
2. Sabatine, MS, Cannon, CP, Gibson, CM, Lopez-Sendon, JL, Montalescot, G, Theroux, P, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. N Engl J Med. 2005; 352(12):1179-89.
3. Sabatine, MS, Cannon, CP, Gibson, CM, Lopez-Sendon, JL, Montalescot, G, Theroux, P, et al. Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics: the PCI-CLARITY study. Jama. 2005; 294(10):1224-32.

Rad: A30.01
Tillstånd: ST-höjningsinfarkt där primär PCI inte är tillgänglig inom 120 minuter efter EKG
Åtgärd: Trombolys inom 30 minuter

Rekommendation

1	**2**	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad och vid ST-höjningsinfarkt bör alla få reperfusion. Generellt är PCI en effektivare reperfusionsbehandling än trombolys. Oavsett typ av reperfusionsbehandling är tid till behandling en av de viktigaste faktorerna för optimal effekt. I de fall valet av PCI innebär att behandlingen fördröjs betydligt kan därför omedelbar trombolysbehandling vara ett bättre alternativ. Om patienterna regelmässigt inte kan erbjudas PCI utan lång fördröjning bör omedelbar behandling med trombolys vara ett tillgängligt alternativ. Möjlighet till snabbt insatt trombolys förutsätter i många fall att trombolysbehandlingen även kan ges prehospitalt, det vill säga i ambulans eller på vårdcentral.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Frågeställningen gäller ST-höjningsinfarkt och behandling med trombolys eller PCI beroende på symtomduration och tid till möjlig reperfusionsbehandling. Det finns evidens för att tid till reperfusion är en viktig prognostisk faktor när det gäller storlek av myocardskada, hjärtsvikt och död [1]. Det finns också evidens för att primär PCI är bättre än trombolys [2]. Detta gäller i synnerhet vid lång symtomduration. Trombolys kan ofta ges med kortare fördröjning efter att diagnosen fastställts med EKG, jämfört med PCI. Nyttan av all reperfusionsbehandling inklusive PCI minskar med tiden från symtomdebut. Det finns evidens för att trombolys är likvärdigt med primär PCI hos patienter med kort symtomduration och minst en timmes fördröjning till PCI [3]. Med ökande PCI-relaterad fördröjning jämfört med omedelbar trombolys minskar den relativa fördelen med PCI. Någonstans bör det finnas en brytpunkt för när PCI blir ett sämre alternativ än omedelbar trombolys.

Efter trombolys utan lyckad reperfusion ska rescue-PCI göras snabbt. Efter trombolys med lyckad reperfusion finns evidens för att kranskärlsröntgen ska göras inom 2–24 timmar [4].

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Tid till reperfusion är en viktig faktor vid ST-höjningsinfarkt och med en fördröjning till PCI minskar fördelen med denna metod jämfört med omedelbar

trombolysbehandling. Det saknas emellertid studier som prospektivt eller randomiserat jämfört tidsfaktorn i relation till trombolys eller PCI som reperfusionsmetod. Det vetenskapliga underlaget är därför otillräckligt för att bedöma effekten av trombolys inom 30 minuter vid ST-höjningsinfarkt där primär PCI inte är tillgänglig inom 120 minuter efter EKG jämfört med att ge primär PCI efter 120 minuter.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Risken för hjärnblödning är 0,5 till 1 procent vid trombolys.

Vilka studier ingår i granskningen?

Det finns inga studier som prospektivt eller randomiserat jämfört tidsfaktorn i relation till trombolys eller PCI som reperfusionsmetod. I granskningen ingår tre observationsstudier som i varierande grad är relevanta för modern reperfusionsbehandling i Sverige [5-7]. Interventionsgruppen fick primär PCI och kontrollgruppen trombolys inkluderande rescue-PCI och i vissa fall sekundär PCI. Det senare varierar och är ofullständigt beskrivet.

Slutsatserna baseras på 42 430 personer för mortalitet, men på grund av bristen på prospektiva eller randomiserade studier, bekymmersam heterogenitet mellan studierna och oprecisisa data bedöms det vetenskapliga underlaget vara otillräckligt.

Saknas någon information i studierna?

Det finns inga studier som prospektivt eller randomiserat jämfört tidsfaktorn i relation till trombolys eller PCI som reperfusionsmetod

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Terkelsen, CJ, Sorensen, JT, Maeng, M, Jensen, LO, Tilsted, HH, Trautner, S, et al. System delay and mortality among patients with STEMI treated with primary percutaneous coronary intervention. JAMA. 2010; 304(7):763-71.
2. Keeley, EC, Boura, JA, Grines, CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. Lancet. 2003; 361(9351):13-20.
3. Armstrong, PW, Gershlick, AH, Goldstein, P, Wilcox, R, Danays, T, Lambert, Y, et al. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. N Engl J Med. 2013; 368(15):1379-87.
4. Borgia, F, Goodman, SG, Halvorsen, S, Cantor, WJ, Piscione, F, Le May, MR, et al. Early routine percutaneous coronary intervention after fibrinolysis vs. standard therapy in ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. Eur Heart J. 2010; 31(17):2156-69.
5. Stenestrand, U, Lindback, J, Wallentin, L. Long-term outcome of primary percutaneous coronary intervention vs prehospital and in-

hospital thrombolysis for patients with ST-elevation myocardial infarction. JAMA. 2006; 296(14):1749-56.
6. Steg, PG, Bonnefoy, E, Chabaud, S, Lapostolle, F, Dubien, PY, Cristofini, P, et al. Impact of time to treatment on mortality after prehospital fibrinolysis or primary angioplasty: data from the CAPTIM randomized clinical trial. Circulation; 2003. p. 2851-6.
7. Pinto, DS, Frederick, PD, Chakrabarti, AK, Kirtane, AJ, Ullman, E, Dejam, A, et al. Benefit of transferring ST-segment-elevation myocardial infarction patients for percutaneous coronary intervention compared with administration of onsite fibrinolytic declines as delays increase. Circulation. 2011; 124(23):2512-21.

Rad: A31.01
Tillstånd: Kardiellt orsakat hjärtstopp
Åtgärd: Kontrollerad nedkylning till 36 °C

Rekommendation

1	2	3	4	5	**6**	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad. Nedkylning har betydande positiva effekter på överlevnad och neurologiskt bortfall, men det vetenskapliga underlaget klargör inte vilken måltemperatur som bör användas vid nedkylningen.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Hos patienter som återfår cirkulation efter hjärtstopp är neurologiska skador huvudorsaken till död och funktionsnedsättning. En väl utförd systematisk översikt har visat att kontrollerad nedkylning till 32–34 ºC ger 26 procents minskad risk för död och 55 procents ökad chans till gott neurologiskt utfall jämfört med konventionell intensivvård [2]. Störst nytta såg man hos patienter med ventrikelflimmer eller ventrikeltakykardi som initial rytm och som fick sitt hjärtstopp utanför sjukhus. De metoder för nedkylning som vanligtvis används är tillförsel av kalla vätskor, kyldräkter och täcken med kalluft men även mer invasiva metoder såsom kylning via dialysapparat.

Vid behandling med hypotermi kyls patienten vanligtvis till 32–34 ºC under 12–24 timmar. Det finns dock hypoteser om att man kan uppnå samma gynnsamma effekter vid en mindre nedkylning. Därför har en kontrollerad randomiserad studie genomförts där man jämför kontrollerad nedkylning till 33 ºC med kontrollerad nedkylning till 36 ºC.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid kardiellt orsakat hjärtstopp ger kontrollerad nedkylning till 36 ºC

- inte sämre effekt på mortalitet jämfört med nedkylning till 33 °C (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- inte sämre effekt på neurologiskt utfall jämfört med nedkylning till 33 °C (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Kända biverkningar vid hypotermi är frossa, arytmier, sepsis, koagulations- och elektrolytrubbningar. Men förekomsten av dessa biverkningar skiljde sig inte mellan gruppen med kontrollerad nedkylning och kontrollgruppen utan nedkylning i den systematiska översikten [1]. Inte heller i den nu granskade studien fann man några signifikanta skillnader avseende biverkningar mellan grupperna med kontrollerad kylning till 36 ºC respektive 33 ºC förutom en högre frekvens hypokalemi i 33 ºC-gruppen.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en randomiserad kontrollerad studie av god kvalitet [2]. Slutsatserna baseras på 939 patienter för både mortalitet och neurologiskt utfall.

Patienterna hade förmodad kardiell orsak till hjärtstoppet, som inträffade utanför sjukhus. Resultaten vid subgruppsanalys var liknande oavsett initial rytm, ålder, kön, tid till återkomst av spontan cirkulation samt förekomst av chock vid ankomst till sjukhus. Patienterna behandlades med externa kylmetoder som kyldräkter, kalla vätskor och kalla paket kring bål men även med intravaskulära metoder. Interventionsgruppen hade måltemperatur 33 °C och kontrollgruppen 36 °C. Måltemperaturen skulle hållas i 28 timmar och därefter önskades en temperatur under 37,5 °C fram till 72 timmar efter hjärtstoppet.

Inga säkerställda skillnader syns mellan kontrollgrupp och interventionsgrupp, vilket kan tyda på att effekten av behandlingen inte blir större vid hypotermibehandling till temperaturer lägre än 36 °C. Innan några säkra slutsatser om optimal måltemperatur kan dras måste dock ytterligare studier utföras.

Saknas någon information i studierna?

Det saknas information kring vilken måltemperatur som ger optimal effekt och hur länge denna temperatur ska eftersträvas. Dessutom saknas information som jämför olika kylmetoder samt data från långtidsöverlevnad och livskvalitet i efterförloppet till behandlingen. Möjliga fördelar med prehospitalt inducerad hypotermi i relation till hypotermi inducerad vid ankomst till sjukhus saknas också men är föremål för aktuell forskning. Framtida forskning föreslås i första hand att utreda optimal måltemperatur, bland annat med fokus på möjligt fördelaktiga effekter av att undvika feberreaktioner i efterförloppet till hjärtstopp.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar, eftersom Socialstyrelsen har sökt efter hälsoekonomiskt underlag men inte funnit något relevant material.

Referenser

1. Arrich, J, Holzer, M, Havel, C, Mullner, M, Herkner, H. Hypothermia for neuroprotection in adults after cardiopulmonary resuscitation. Cochrane Database Syst Rev. 2012; 9:CD004128.
2. Nielsen, N, Wetterslev, J, Cronberg, T, Erlinge, D, Gasche, Y, Hassager, C, et al. Targeted temperature management at 33 degrees C versus 36 degrees C after cardiac arrest. N Engl J Med. 2013; 369(23):2197-206.

Rad: A31.02
Tillstånd: Hjärtstopp
Åtgärd: Mekanisk hjärt-lungräddning

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	**7**	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad men åtgärden har inte bättre effekt än manuell hjärt-lungräddning. Åtgärden har betydelse för ambulanssjukvården och det finns arbetsmiljöaspekter eftersom det är både svårt och delvis farligt att utföra manuella hjärtkompressioner under färd, ofta i hög fart.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Plötsligt och oväntat hjärtstopp är en av de vanligaste dödsorsakerna i Sverige. Tillståndet har fortfarande en mycket dålig prognos trots allmänhetens förbättrade kunskaper i hjärt-lungräddning och spridning av defibrillatorer i samhället. Traditionell hjärt-lungräddning innefattar manuella bröstkompressioner men där har apparater för mekaniska kompressioner utvecklats som alternativ. Huvudsakligen används två tekniker, dels ett system som komprimerar bröstkorgen med en tryckluftsdriven kolv som fästs på framsidan av patienten (exempelvis LUCAS), dels finns system med ett band som fästs runt bröstkorgen och som därefter komprimerar bröstkorgen (exempelvis AutoPulse). Som fördelar med mekaniska kompressioner framförs förbättrad kompressionskvalitet mätt med endtidal koldioxid, bättre kompressionsmöjligheter under transport och möjlighet med defibrillering under pågående kompressioner.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid hjärtstopp har mekanisk hjärt-lungräddning

- ingen effekt på överlevnad vid utskrivning med god neurologisk funktion jämfört med manuell hjärt-lungräddning (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- ingen effekt på överlevnad vid fyra timmar jämfört med manuell hjärt-lungräddning (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

Inga subgruppsanalyser är utförda i de inkluderade studierna.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Antalet patienter som drabbats av biverkningar har i studierna varit lågt och ej signifikant skiljt sig gentemot kontrollgruppen.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår två studier, varav en systematisk översikt och en randomiserad kontrollerad studie. Slutsatserna baseras på 3 356 personer för effektmåttet överlevnad till utskrivning med god neurologisk funktion och 3 356 personer för fyra timmars överlevnad.

I studien av Rubertsson et al [1] inkluderades prehospitala icke-traumatiska hjärtstopp hos vuxna som ej var gravida. Interventionsgruppen fick i denna studie behandling med bröstkompressionssystemet LUCAS. De mekaniska kompressionerna skedde i treminuterscykler. Defibrilleringen skedde 90 sekunder in i cykeln. Hjärtrytmen kontrollerades efter varje treminuterscykel. Patienter som randomiserades till manuell hjärt-lungräddning behandlades enligt gängse riktlinjer. Detta protokoll ledde till att interventionsgruppen defibrillerades i genomsnitt 1,5 minuter senare jämfört med kontrollgruppen.

I den systematiska översikten av Brooks et al [2] ingår fyra randomiserade kontrollerade studier där en studie hade 767 deltagare och de övriga var små studier med som mest 50 deltagare. I den stora studien med 767 deltagare fick patienterna i interventionsgruppen behandling med bröstkompressionssystemet AutoPulse [3]. I övriga studier användes olika system med mekanisk pistong eller med en pneumatisk väst som komprimerade bröstkorgen.

Saknas någon information i studierna?

Det saknas studier som jämför olika bröstkompressionssystem varför resultat inte helt kan generaliseras till att gälla alla system.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Rubertsson, S, Lindgren, E, Smekal, D, Ostlund, O, Silfverstolpe, J, Lichtveld, RA, et al. Mechanical chest compressions and simultaneous defibrillation vs conventional cardiopulmonary resuscitation in out-of-hospital cardiac arrest: the LINC randomized trial. JAMA. 2014; 311(1):53-61.
2. Brooks, SC, Bigham, BL, Morrison, LJ. Mechanical versus manual chest compressions for cardiac arrest. Cochrane Database Syst Rev. 2011; (1):CD007260.
3. Hallström, A, Rea, TD, Sayre, MR, Christenson, J, Anton, AR, Mosesso, VN, Jr., et al. Manual chest compression vs use of an automated chest compression device during resuscitation following out-of-hospital cardiac arrest: a randomized trial. JAMA. 2006; 295(22):2620-8.

Rad: A32.01
Tillstånd: Hjärtstopp och ST-höjning eller stark klinisk misstanke om akut kranskärlsocklusion
Åtgärd: Tidig kranskärlsröntgen för möjlighet till PCI

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad och effekten av åtgärden är mycket stor.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Hjärtstopp är ett mycket allvarligt tillstånd förenat med hög mortalitet och morbiditet. En stor andel av hjärtstoppen har kardiellt ursprung. I en rapport ifrån German Resuscitation Registry bedömdes 66 procent av de personer som drabbats av hjärtstopp utanför sjukhus, och överlevt till ankomst till sjukhus, ha kardiell genes [1].

Vid ST-höjningsinfarkt föreligger ett ockluderat kranskärl lika ofta oavsett om personen också drabbats av hjärtstopp eller ej och PCI kan genomföra med lyckat resultat ungefär lika ofta oavsett om personen drabbats av hjärtstopp eller ej [2-4]. Personer med hjärtstopp har oftare kardiogen chock och sämre prognos, men hos de som överlever är prognosen likartad med patienter med ST-höjning utan hjärtstopp [5]. Även utan ST-höjning har en betydande andel av hjärtstoppspatienterna ett ockluderat kärl (20–50 procent) vilket gör ST-höjning till en bristfällig markör för att identifiera personer med

ett ockluderat kärl [4, 6, 7]. Bröstsmärta före hjärtstopp [4] liksom ventrikulär arytmi [8] ökar sannolikheten för kranskärlssjukdom. Men även i en bred hjärtstoppspopulation ”utan uppenbar icke-kardiell orsak”, där endast 31 procent hade ST-höjning och 68 procent ventrikulär takykardi eller kammarflimmer (VT/VF) som initial rytm, konstaterades 70 procent ha en eller fler signifikanta stenoser vid kranskärlsröntgen och hos 41 procent kunde en lyckad PCI utföras [9].

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid hjärtstopp och ST-höjning eller stark klinisk misstanke om akut kranskärlsocklusion ger tidig kranskärlsröntgen för möjlighet till PCI

- en positiv effekt (odds ratio 1,4–3,9) på överlevnad jämfört med senare kranskärlsröntgen eller ingen kranskärlsröntgen (begränsat vetenskapligt underlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Akut kranskärlsröntgen och PCI hos dessa svårt sjuka personer kan orsaka oönskade bieffekter, till exempel blödningskomplikationer. En studie redovisar blödningskomplikationer men fann ingen ökad risk i gruppen som fick tidig kranskärlsröntgen jämfört med gruppen som fick senare kranskärlsröntgen.

En annan möjlig bieffekt är njursvikt till följd av kontrastbelastning vilket är bristfälligt redovisat i de granskade studierna. Teoretiskt sett skulle kylbehandling kunna fördröjas till följd av tidig kranskärlsröntgen. I en studie där medvetslösa personer inkluderades [10] sågs dock ingen signifikant fördröjning av tid till måltemperatur vid kylning.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår fyra observationsstudier. Slutsatserna baseras på 1 444 personer för överlevnad

De studier där man haft en strategi med rutinmässig kranskärlsröntgen är inte medtagna. De ganska få observationella studier som genom statistiska metoder försöker att justera för de stora skillnader som finns mellan jämförelsegrupperna redovisas nedan [1, 10-12].

Gräsner och medarbetare inkluderade 584 personer med hjärtstopp utanför sjukhus där 26 procent behandlades med PCI. Efter multivariat justering var PCI inom 24 timmar associerad med ökad 24-timmarsöverlevnad (odds ratio 3,88, 95-procentigt konfidensintervall 2,11–7,13) [1].

Reynolds och medarbetare inkluderade 241 personer varav 40 procent kranskärlsröntgades under de första 24 timmarna. Primärt utfallsmått, utskriven levande till hemmet eller till akut rehabilitering, förekom oftare i gruppen med tidig kranskärlsröntgen, 54,2 procent jämfört med 24,8 procent i gruppen som inte kranskärlsröntgades inom 24 timmar, $p < 0,0001$. Även efter justering med propensity score var tidig kranskärlsröntgen associerad med

bättre prognos (odds ratio 2,16, 95-procentigt konfidensintervall 1,12–4,19, p < 0,02) [11].

Hollenbeck och medarbetare rapporterade 269 personer med hjärtstopp utanför sjukhus, orsakad av ventrikulär arytmi, som var medvetslösa vid ankomst till sjukhus. Tidig kranskärlsröntgen (inom 24 timmar) utfördes hos 45 procent och jämfördes med senare kranskärlsröntgen eller ingen kranskärlsröntgen. Personer som behandlades med tidig kranskärlsröntgen hade högre sannolikhet att bli utskrivna levande, 66 procent jämfört med 49 procent, p = 0,017. Efter multivariat justering kvarstod tidig kranskärlsröntgen som en oberoende prediktor för minskad mortalitet (odds ratio 0,35, 95-procentigt konfidensintervall 0,18–0,70) [10].

Slutligen redovisade Weiser och medarbetare 249 personer med hjärtstopp utanför sjukhus och ST-höjning. Av dessa gick 79 procent direkt till kranskärlsröntgen (93 procent av de kranskärlsröntgade behandlades med PCI). Överlevnad 30 dagar med bra neurologisk status konstaterades hos 60 procent som gjort PCI jämfört med 42 procent hos de som inte utretts med kranskärlsröntgen. Ojusterat odds ratio 2,52 (95-procentigt konfidensintervall 1,42–4,48) men efter justering för andra faktorer som också påverkar mortalitet var skillnaden inte längre statistiskt signifikant (odds ratio 1,40, 95-procentigt konfidensintervall 0,53–3,70) [12].

Den absoluta effekten på överlevnad, ej justerad för de stora skillnader som finns mellan jämförelsegrupperna, redovisas i tre studier och är 17–29 procentenheter.

Saknas någon information i studierna?

Det finns inga randomiserade studier som jämför tidig, sen eller ingen kranskärlsröntgen vid hjärtstopp. Det finns inte heller någon systematisk översikt.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Grasner, JT, Meybohm, P, Caliebe, A, Bottiger, BW, Wnent, J, Messelken, M, et al. Postresuscitation care with mild therapeutic hypothermia and coronary intervention after out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation: a prospective registry analysis. Critical care (London, England). 2011; 15(1):R61.
2. Garot, P, Lefevre, T, Eltchaninoff, H, Morice, MC, Tamion, F, Abry, B, et al. Six-month outcome of emergency percutaneous coronary intervention in resuscitated patients after cardiac arrest complicating ST-elevation myocardial infarction. Circulation. 2007; 115(11):1354-62.
3. Zimmermann, S, Flachskampf, FA, Alff, A, Schneider, R, Dechant, K, Klinghammer, L, et al. Out-of-hospital cardiac arrest and percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: Long-term survival and neurological outcome. Int J Cardiol. 2013; 166(1):236-41.
4. Spaulding, CM, Joly, LM, Rosenberg, A, Monchi, M, Weber, SN, Dhainaut, JF, et al. Immediate coronary angiography in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. N Engl J Med. 1997; 336(23):1629-33.

5. Lettieri, C, Savonitto, S, De Servi, S, Guagliumi, G, Belli, G, Repetto, A, et al. Emergency percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction complicated by out-of-hospital cardiac arrest: early and medium-term outcome. Am Heart J. 2009; 157(3):569-75 e1.
6. Anyfantakis, ZA, Baron, G, Aubry, P, Himbert, D, Feldman, LJ, Juliard, JM, et al. Acute coronary angiographic findings in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. Am Heart J. 2009; 157(2):312-8.
7. Radsel, P, Knafelj, R, Kocjancic, S, Noc, M. Angiographic characteristics of coronary disease and postresuscitation electrocardiograms in patients with aborted cardiac arrest outside a hospital. Am J Cardiol. 2011; 108(5):634-8.
8. Aurore, A, Jabre, P, Liot, P, Margenet, A, Lecarpentier, E, Combes, X. Predictive factors for positive coronary angiography in out-of-hospital cardiac arrest patients. European journal of emergency medicine : official journal of the European Society for Emergency Medicine. 2011; 18(2):73-6.
9. Dumas, F, Cariou, A, Manzo-Silberman, S, Grimaldi, D, Vivien, B, Rosencher, J, et al. Immediate percutaneous coronary intervention is associated with better survival after out-of-hospital cardiac arrest: insights from the PROCAT (Parisian Region Out of hospital Cardiac ArresT) registry. Circ Cardiovasc Interv. 2010; 3(3):200-7.
10. Hollenbeck, RD, McPherson, JA, Mooney, MR, Unger, BT, Patel, NC, McMullan, PW, Jr., et al. Early cardiac catheterization is associated with improved survival in comatose survivors of cardiac arrest without STEMI. Resuscitation. 2014; 85(1):88-95.
11. Reynolds, JC, Callaway, CW, El Khoudary, SR, Moore, CG, Alvarez, RJ, Rittenberger, JC. Coronary angiography predicts improved outcome following cardiac arrest: propensity-adjusted analysis. Journal of intensive care medicine. 2009; 24(3):179-86.
12. Weiser, C, Testori, C, Sterz, F, Schober, A, Stockl, M, Stratil, P, et al. The effect of percutaneous coronary intervention in patients suffering from ST-segment elevation myocardial infarction complicated by out-of-hospital cardiac arrest on 30 days survival. Resuscitation. 2013; 84(5):602-8.

Rad: A33.01
Tillstånd: Aterosklerotisk kärlsjukdom hos patienter med ytterligare en eller flera riskfaktorer, men utan hjärtsvikt
Åtgärd: ACE-hämmare

Rekommendation

1	2	**3**	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Tillståndet har en liten till måttlig svårighetsgrad. Effekten av åtgärden är väldokumenterad för viktiga utfallsmått.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en liten till måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

- Behandling med ACE-hämmare i sekundärpreventivt syfte till patienter med aterosklerotisk kärlsjukdom och ytterligare en eller flera riskfaktorer, men utan hjärtsvikt, minskar signifikant risken för död och återinsjuknande i kranskärlssjukdom (evidensstyrka 1).

Med ytterligare riskfaktorer avses diabetes, hypertoni, njursjukdom (CKD) och perifer kärlsjukdom.

I samtliga studier föreligger det en ökad förekomst av biverkningar i behandlingsgruppen, såsom hosta, yrsel, hypotension och hyperkalemi.

Det finns en systematisk översikt med en metaanalys av totalt sju randomiserade studier som studerar behandling med ACE-hämmare i sekundärpreventivt syfte. Studiens målgrupp var patienter med kranskärlssjukdom, eller hög risk för sådan, men utan klinisk hjärtsvikt. Denna metaanalys visar att behandling med ACE-hämmare till patienter med känd kranskärlssjukdom och utan klinisk hjärtsvikt signifikant minskar mortalitet (odds ratio 0,86, 95-procentigt konfidensintervall 0,79–0,95), kardiovaskulär mortalitet (odds ratio 0,81, 95-procentigt konfidensintervall 0,73–0,90), hjärtinfarkt (odds ratio 0,82, 95-procentigt konfidensintervall 0,75– 0,89) och stroke (odds ratio 0,77, 95-procentigt konfidensintervall 0,66–0,88) [1].

I HOPE-studien sågs att 10 mg ramipril i 4,7 år signifikant minskade den primära effektvariabeln kardiovaskulär död, hjärtinfarkt och stroke hos patienter med antingen en känd vaskulär sjukdom eller diabetes plus ytterligare en riskfaktor, jämfört med placebo (risk ratio 0,78, 95-procentigt konfidensintervall 0,70–0,86) [2].

I EUROPA-studien medförde behandling med 8 mg perindopril under i genomsnitt fyra år en signifikant reduktion av den kombinerade effektvariabeln kardiovaskulär död, hjärtinfarkt och hjärtstopp, jämfört med placebo (relativ

riskreduktion 20 procent, 95-procentigt konfidensintervall 9–29 procent) hos patienter med känd kranskärlssjukdom [3].

Till skillnad från i ovanstående studier sågs i PEACE-studien ingen signifikant riskreduktion vid behandling med trandolapril 4 mg/dag till patienter med känd kranskärlssjukdom under 4,8 år jämfört med placebo (hazard ratio 0,96, 95-procentigt konfidensintervall 0,88–1,06) [4].

Vilka studier ingår i granskningen?

En uppdaterad litteratursökning gjordes 2013-02-07 och 2013-03-06. Socialstyrelsens bedömning är dock att slutsatserna är oförändrade. Den nya litteraturen [5] är tillagd i referenslistan.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Danchin, N, Cucherat, M, Thuillez, C, Durand, E, Kadri, Z, Steg, PG. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with coronary artery disease and absence of heart failure or left ventricular systolic dysfunction: an overview of long-term randomized controlled trials (Structured abstract). Archives of Internal Medicine; 2006. p. 787-96.
2. Yusuf, S, Sleight, P, Pogue, J, Bosch, J, Davies, R, Dagenais, G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. N Engl J Med. 2000; 342(3):145-53.
3. Fox, KM. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). Lancet. 2003; 362(9386):782-8.
4. Braunwald, E, Domanski, MJ, Fowler, SE, Geller, NL, Gersh, BJ, Hsia, J, et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. N Engl J Med. 2004; 351(20):2058-68.
5. McAlister, FA. Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers are beneficial in normotensive atherosclerotic patients: a collaborative meta-analysis of randomized trials (Structured abstract). European Heart Journal; 2012. p. 505-14.

Rad: A34.01
Tillstånd: Misstänkt akut hjärtinfarkt, syrgasmättnad ≥ 90 procent
Åtgärd: Syrgasbehandling

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	**10**	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en liten till måttlig svårighetsgrad. Åtgärden har inte visat effekt på mortalitet eller återinläggning.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Akut hjärtinfarkt är en av de vanligaste dödsorsakerna i Sverige. Historiskt sett har syrgasbehandling använts till alla patienter vid misstänkt hjärtinfarkt oavsett syresättning, mer baserat på tradition än vetenskaplig evidens. Under senare tid har värdet av rutinmässig syrgasbehandling ifrågasatts. I detta kunskapsunderlag sammanställs tillgänglig forskning från randomiserade kliniska studier där man jämför syrgasbehandling med inandning av rumsluft (dvs. ingen syrgasbehandling) hos patienter med misstänkt hjärtinfarkt och syresättning motsvarande 90 procent eller högre vid första bedömning.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en liten till måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid misstänkt hjärtinfarkt och syrgasmättnad ≥ 90 procent ger syrgasbehandling (upp till 10 l/min)

- ingen signifikant effekt på mortalitet (under sjukhusvistelsen, inom 30 dagar respektive inom 1 år) jämfört med inandning av rumsluft (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- ingen signifikant effekt på återinläggning med hjärtinfarkt inom 1 år jämfört med inandning av rumsluft (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- ingen signifikant effekt på infarktstorlek mätt med biomarkör troponin T jämfört med inandning av rumsluft (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

Sammanfattningsvis finns inga vetenskapliga belägg för att rutinmässig syrgasbehandling är fördelaktig avseende mortalitet, återinläggning för hjärtinfarkt eller utbredning av hjärtmuskelskada för patienter med misstänkt hjärtinfarkt och syrgasmättnad motsvarande 90 procent eller mer vid första bedömningen. Genom att avstå från syrgasbehandling vinner man tid, som kan användas till mer

effektiva åtgärder eller snabbare transport till sjukhus för till exempel akut kranskärlsröntgen.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Det saknas information i studierna om biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en systematisk översikt [1], innehållande fem randomiserade kontrollerade studier (RCT), samt en RCT [2]. Slutsatserna baseras på 7 802 personer för effektmåttet mortalitet under sjukhusvistelse (6 629 personer för mortalitet inom 30 dagar respektive inom 1 år), 6 629 för effektmåttet återinläggning med hjärtinfarkt och 3 976 personer för effektmåttet infarktstorlek mätt med troponin T.
Interventionsgruppen fick syrgasbehandling med upp till 10 l/min upp till 24 timmar. Kontrollgruppen fick ingen syrgasbehandling.

Två studier har exkluderats efter läsning i fulltext. Den ena av Koshnood et al. [3] exkluderades då den inte uppgav effektmåttet mortalitet inom de beskrivna tidsintervallen ovan och på grund av att resultatet baserades på endast 95 patienter. Den andra studien av Heidari et al. [4] exkluderades då studien baserades på endast 72 patienter och hade bristfällig dokumentation.

Det pågår en relevant studie på Nya Zeeland med målsättning att rekrytera 21000 patienter med misstänkt akut hjärtinfarkt i en cluster-randomiserad cross-over design RRCT (ACTRN12616000461493).

Saknas någon information i studierna?

Ingen relevant information saknas i studierna utifrån de uppställda inklusionskriterierna.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.

Referenser

1. Cabello, JB, Burls, A, Emparanza, JI, Bayliss, SE, Quinn, T. Oxygen therapy for acute myocardial infarction. The Cochrane database of systematic reviews. 2016; 12:Cd007160.
2. Hofmann, R, James, SK, Jernberg, T, Lindahl, B, Erlinge, D, Witt, N, et al. Oxygen Therapy in Suspected Acute Myocardial Infarction. The New England journal of medicine. 2017; 377(13):1240-9.
3. Khoshnood, A, Carlsson, M, Akbarzadeh, M, Bhiladvala, P, Roijer, A, Nordlund, D, et al. Effect of oxygen therapy on myocardial salvage in ST elevation myocardial infarction: the randomized SOCCER trial. European journal of emergency medicine : official journal of the European Society for Emergency Medicine. 2016.
4. Heidari, F, Rahzani, K, Iranpoor, D, Rezaee, K. The effect of oxygen on the outcomes of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes\. Ijc Metab Endocr. 2017; 14:67-71.

Rad: A35.01
Tillstånd: Tidigare hjärtinfarkt, stabilt skede
Åtgärd: Långtidsbehandling med ticagrelor som tillägg till acetylsalicylsyra

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	**8**	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad. Åtgärden innebär en måttligt sänkt risk för MACE (major adverse cardiovascular events). Samtidigt innebär åtgärden en måttligt ökad risk för allvarlig blödning. Kostnaden är måttlig per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår jämfört med enbart acetylsalicylsyra.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Hjärtinfarkt är en relativt vanlig sjukdom med betydande morbiditet och mortalitet. Tillståndet orsakas oftast av att ett aterosklerotiskt kranskärlsplack ruptur-erar. Detta leder till trombocytaktivering med åtföljande flödesobstruerande trombos samt ischemi och nekros i myokardiet distalt om plackrupturen. Vid hjärtinfarkt ges vanligen sekundärpreventiv dubbel trombocythämmande behandling (DAPT) i form av acetylsalicylsyra (ASA) och en P2Y12-hämmare (oftast ticagrelor). Idag behandlas de flesta patienter med DAPT i ett års tid, men olika kombinationer och durationer av DAPT har testats genom åren då det har hypotiserats att förlängd duration av DAPT kan vara av klinisk nytta. Frågan som detta tillstånds- och åtgärdspar försöker besvara är huruvida förlängd (>12 månader) behandling med ticagrelor i reducerad dos (60 mg två gånger dagligen) tillsammans med ASA efter hjärtinfarkt är bättre än sedvanlig behandling med enbart ASA.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid tidigare hjärtinfarkt i ett stabilt skede (>1 år efter infarkt) ger långtidsbehandling (längre än sedvanlig 12-månadersbehandling) med ticagrelor 60 mg 2 gånger dagligen och ASA jämfört med enbart ASA:

- måttligt sänkt risk för MACE ([major adverse cardiovascular events] kardiovaskulär död, hjärtinfarkt, stroke) (HR 0,84, 95 % KI 0,74 – 0,95, absolut riskreduktion 1,27 procentenheter) jämfört med placebo (starkt vetenskapligt underlag)
- måttligt ökad risk för allvarlig blödning (TIMI [Thrombolysis in myocardial infarction] major bleeding) (HR 2,32, 95 % KI 1,68 – 3,21, absolut riskökning 1,24 procentenheter) jämfört med placebo (starkt vetenskapligt underlag).

Effekterna på MACE och allvarlig blödning bedöms som kliniskt relevanta.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Utöver ökning av allvarlig blödning (TIMI major bleeding) var mindre blödning (TIMI minor bleeding) drygt tre gånger vanligare i ticagrelorgruppen jämfört med placebogruppen. Likväl var dyspné, som är en känd biverkan, nästan tre gånger så vanligt i ticagrelorgruppen jämför med placebogruppen. Tidigare studier har visat på ökad förekomst av mestadels asymtomatiska ventrikulära pauser, därav exkluderades patienter med ökad risk för bradyarytmier (sjuk sinusknuta och AV-block III) från de stora studierna (PLATO och PEGASUS), vilket bör beaktas.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en randomiserad kontrollerad studie (RCT)[1]. Slutsatserna baseras på 14 112 personer för MACE (kardiovaskulär död, hjärtinfarkt och stroke) och 13 954 personer för allvarlig blödning (TIMI major bleeding).

Interventionsgruppen (n=7 045) erhöll 60 mg ticagrelor två gånger dagligen. Kontrollgruppen (n=7 067) erhöll placebo två gånger dagligen. Båda grupperna behandlades även med lågdos ASA (75-150 mg). (Gruppen som behandlades med ticagrelor 90 mg två gånger dagligen beaktas inte vidare eftersom utfallet var sämre med denna dosering jämfört med 60 mg två gånger dagligen).

Ett antal hypotesgenererande sekundära analyser är gjorda på subgrupper och andra aspekter. Någon signifikant interaktion mellan subgrupp och intervention kunde inte påvisas. Sammanfattningsvis visade substudierna att patienter med högre ischemisk risk (diabetes, nedsatt njurfunktion, perifer kärlsjukdom, fler än ett sjukt kranskärl) hade större absolut riskminskning av MACE i absoluta mått utan korresponderande absolut riskökning av allvarlig blödning. Därmed är möjligen den kliniska nyttan större i dessa patientgrupper.

Data pekar också på att den kliniska nyttan möjligen är större om man minskar avbrottet mellan tidigare behandling med P2Y12-hämmare och behandling med ticagrelor 60 mg två gånger dagligen. Vidare indikerar data att avbruten behandling med ticagrelor framförallt berodde på minor bleeding och lätt-måttlig dyspné, och att dessa händelser ofta skedde kort efter det att behandling med ticagrelor hade påbörjats. Fyndet att incidensen av stroke var signifikant lägre vid behandling med ticagrelor är en intressant association som bör studeras närmre framöver.

Två pågående studier har identifierats. Den ena,”Global leaders: A Clinical Study Comparing Two Forms of Anti-platelet Therapy After Stent Implantation”, är en studie på patienter som genomgår perkutan koronar intervention. Populatoionen är inte identisk med, men snartlik, populationen i detta underlag. Den andra, ”Low Dose Ticagrelor Versus Low Dose Prasugrel in Patients with Prior Myocardial Infarction (ALTIC-2)”, är en nyligen registrerad studie (jan 2018) med trombocytfunktion som effektmått. Det vill säga inte samma effektmått som i detta underlag.

Saknas någon information i studierna?

Ingen relevant information saknas i studierna utifrån de uppställda inklusionskriterierna.

Hälsoekonomisk bedömning

Långtidsbehandling med ticagrelor plus acetylsalicylsyra i jämförelse med acetylsalicylsyra vid hjärtinfarkt ger en måttlig kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår (god hälsoekonomisk evidens).

Referenser

1. Bonaca, MP, Bhatt, DL, Cohen, M, Steg, PG, Storey, RF, Jensen, EC, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. The New England journal of medicine. 2015; 372(19):1791-800.

Rad: A35.02
Tillstånd: Tidigare hjärtinfarkt, stabilt skede
Åtgärd: Långtidsbehandling med rivaroxaban som tillägg till acetylsalicylsyra

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	**7**	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad. Åtgärden innebär en måttligt sänkt risk för MACE (major adverse cardiovascular events) och för total dödlighet. Samtidigt innebär åtgärden en måttligt ökad risk för allvarlig blödning. Kostnaden är låg per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår jämfört med enbart acetylsalicylsyra.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Hjärtinfarkt är en relativt vanlig sjukdom med betydande morbiditet och mortalitet. Tillståndet orsakas oftast av att ett aterosklerotiskt kranskärlsplack ruptur-erar vilket leder till trombocytaktivering med åtföljande flödesobstruerande trombos samt ischemi och nekros i myokardiet distalt om plackrupturen. Vid hjärtinfarkt ges vanligen sekundärpreventiv dubbel trombocythämmande behandling (DAPT) i form av acetylsalicylsyra (ASA) och en P2Y12-hämmare i ett års tid. Även andra antitrombotiska medel har testats, inklusive nya orala antikoagulantia-preparat. I det här dokumentet har rivaroxaban studerats i kombination med trombocythämmaren ASA. Detta tillstånds- och åtgärdspar syftar till att studera kunskapsunderlaget för rivaroxaban efter hjärtinfarkt i ett stabilt skede (>12 månader efter hjärtinfarkt).

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Efter hjärtinfarkt i ett stabilt skede (>1 år efter infarkt) ger långtidsbehandling med rivaroxaban 2,5 mg två gånger dagligen följande effekter *tillsammans med ASA:*

- måttligt sänkt risk för MACE ([major adverse cardiovascular events] kardiovaskulär död, hjärtinfarkt, stroke) (HR 0,76, 95 % KI 0,66 – 0,86, absolut riskreduktion 1,3 procentenheter) jämfört med enbart ASA (starkt vetenskapligt underlag)
- måttligt sänkt risk för kardiovaskulär dödlighet (HR 0,78, 95 % KI 0,64 – 0,96, absolut riskreduktion 0,5 procentenheter) jämfört med enbart ASA (starkt vetenskapligt underlag)

- måttligt sänkt risk för total dödlighet (HR 0,82, 95 % KI 0,71 – 0,96, absolut riskreduktion 0,7 procentenheter) jämfört med enbart ASA (starkt vetenskapligt underlag)
- måttligt ökad risk för allvarlig blödning (HR 1,70, 95 % KI 1,40 – 2,05, absolut riskökning 1,2 procentenheter) jämfört med enbart ASA (starkt vetenskapligt underlag).

Effekterna av ovanstående intervention på MACE, kardiovaskulär dödlighet, total dödlighet och allvarlig blödning bedöms som kliniskt relevanta.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Förutom allvarlig blödning ökar också risken för mindre typer av blödningar.

Vilka studier ingår i granskningen?

En välgjord systematisk översikt [1] (n=17 843 rivaroxaban, n=9 107 apixaban) samt två randomiserade kliniska studier (RCTs) som publicerades efter den systematiska översikten (n=3 037 [GEMINI-ACS 1] och n=18 278 [COMPASS], båda rivaroxaban [2, 3]) har granskats i fulltext. Det bör noteras att studiepopulationen i COMPASS-studien inte var en ren postinfarkt-population; 60 procent av patienterna hade haft hjärtinfarkt med en medeltid från infarkten på 7 år.

Efter läsning i fulltext exkluderades den systematiska översikten [1] samt GEMINI-ACS-studien [2] då dessa studier undersökte trippelbehandling, vilket inte ingår i detta kunskapsunderlag. Likaså exkluderades ytterligare en studie, som behandlar dabigatran, efter läsning i fulltext, RE-DEEM [4]. Det vetenskapliga underlaget för dabigatran som tilläggsbehandling vid hjärtinfarkt (utan annan samtidig indikation, exempelvis förmaksflimmer) är begränsat, inga FAS 3-studier finns. För apixaban är det vetenskapliga underlaget något bättre, men resultaten var negativa. Varken behandling med dabigatran eller apixaban kommenterats vidare i detta underlag, inte heller trippelbehandling med rivaroxaban + ASA + clopidogrel kommenteras vidare. Således bygger detta underlag enbart på data från COMPASS-studien [3].

Subgruppsanalyser

För rivaroxaban 2,5 mg två gånger dagligen tillsammans med ASA hos patienter med stabil kardiovaskulär sjukdom rapporteras i huvudstudien (COMPASS) [3] relevanta subgruppsanalyser för patienter med eller utan stabil kranskärlssjukdom. Effekten var densamma i subgruppsanalysen som huvudstudiens helhetsresultat. Det sågs inga signifikanta interaktioner mellan behandling och subgrupp, vilket innebär att effekten ter sig likartad oavsett vilken subgrupp man studerat. När detta underlag författades fanns inga relevanta separata substudier publicerade som analyserade subgrupper gällande de studerade interventionerna.

Övriga kommentarer

COMPASS studerade patienter med stabil kardiovaskulär sjukdom, ungefär 90 procent hade stabil kranskärlssjukdom och över 60 procent av patienterna hade tidigare genomgången hjärtinfarkt. Inga pågående studier identifierades vid tidpunkten då det här underlaget författades.

Saknas någon information i studierna?

Ingen relevant information saknas i studierna utifrån de uppställda inklusionskriterierna.

Hälsoekonomisk bedömning

Långtidsbehandling med rivaroxaban jämfört med att inte ge rivaroxaban för patienter i tillståndet hjärtinfarkt i stabilt skede med trombocythämmare innebär en låg kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY).

Referenser

1. Fanaroff, AC, Hasselblad, V, Roe, MT, Bhatt, DL, James, SK, Steg, PG, et al. Antithrombotic agents for secondary prevention after acute coronary syndromes: A systematic review and network meta-analysis. International journal of cardiology. 2017; 241:87-96.
2. Ohman, EM, Roe, MT, Steg, PG, James, SK, Povsic, TJ, White, J, et al. Clinically significant bleeding with low-dose rivaroxaban versus aspirin, in addition to P2Y12 inhibition, in acute coronary syndromes (GEMINI-ACS-1): a double-blind, multicentre, randomised trial. Lancet (London, England). 2017; 389(10081):1799-808.
3. Eikelboom, JW, Connolly, SJ, Bosch, J, Dagenais, GR, Hart, RG, Shestakovska, O, et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. The New England journal of medicine. 2017; 377(14):1319-30.
4. Oldgren, J, Budaj, A, Granger, CB, Khder, Y, Roberts, J, Siegbahn, A, et al. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. European heart journal. 2011; 32(22):2781-9.

Klaffsjukdom

Därför belyser vi området

De vanligaste klaffsjukdomarna är aortastenos samt aorta- och mitralisinsufficiens. Mer än 10 procent av de som är över 75 år har en klaffsjukdom. Med ökande medellivslängd förväntas antalet patienter öka, eftersom risken för sjukdom i klaffarna ökar med stigande ålder.

Klaffsjukdomarna innebär hög dödlighet och stor påverkan på funktion och livskvalitet om de inte behandlas. Under de allra senaste åren har kateterburen teknik för insättning av klaffprotes utvecklats som ett alternativ till den traditionella öppna klaffkirurgin, framför allt till patienter där traditionell öppen klaffkirurgi bedöms förknippat med alltför stora risker.

För antikoagulationsbehandling efter bioprotesimplantation finns i dag inte tillräcklig evidens för hur behandlingen ska ges och under hur lång tid. Därför gör man i dagsläget olika på olika kliniker.

För att kunna ta ställning till behandling vid klaffsjukdomar behövs diagnostik med kranskärlsröntgen, men även med metoder som ger information om hjärtats pumpfunktion, klaffarnas anatomi och funktion samt kranskärlscirkulationen.

Hypertrofisk kardiomyopati har en prevalens på cirka 0,2 procent. De kliniska manifestationerna är mycket varierande, från symtomfrihet med normal livslängd till svår hjärtsvikt eller plötslig död. Sjukdomen är den vanligaste orsaken till plötsliga oväntade dödsfall hos unga idrottare. Det finns i dag alternativa behandlingar med varierande vetenskapligt stöd.

Detta ingår i området

I området ingår diagnostik och behandling av stenos och insufficiens i aorta- och mitralisklaffen, liksom antikoagulationsbehandling efter bioprotesimplantation i aorta- eller mitralisklaffen. Behandling av hypertrofisk kardiomyopati ingår också.

Utgångspunkten för avgränsningen i riktlinjerna har varit tillstånd och åtgärder där det har funnits misstanke om praxisskillnader, där det har tillkommit ny kunskap, där det vetenskapliga stödet för åtgärden har varit oklart eller där åtgärderna innebär höga kostnader.

Tillstånd och åtgärder

Rad: B01.01

Tillstånd: Uttalad aortastenos enligt klaffareaberäkning, men med låga gradienter och nedsatt vänsterkammarfunktion

Åtgärd: Riskvärdering med stressekokardiografI

Rekommendation

1	2	3	4	5	**6**	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad. En riskvärdering är därför viktig inför ställningstagande till operation. Den aktuella åtgärden innebär ingen risk för komplikationer. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt på viktiga effektmått. Metoden är operatörsberoende.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Uttalad aortastenos enligt areaberäkning men med låga gradienter, lågt flöde och nedsatt ejektionsfraktion har mycket allvarlig prognos. I princip alla dessa patienter tjänar livsår på en klaffintervention, om sådan inte är kontraindicierad, även om kort- liksom långtidsprognosen varierar. Stressekokardiografi undersöker om den nedsatta pumpfunktionen i vila ökar vid en låg dos dobutamin och den funktionella reserven är tecken på viabilitet. Frågan är om man med stressekokardiografi kan utskilja vilka patienter som inte har nytta av klaffkirurgi samt om undersökningen möjliggör en rimlig riskbedömning inför valet att operera eller inte.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av riskvärdering med stressekokardiografi på peroperativ mortalitet, femårsmortalitet, NYHA-klass (NYHA = New York Heart Association) samt ejektionsfraktion postoperativt vid uttalad aortastenos enligt klaffareaberäkning, men med låga gradienter och nedsatt vänsterkammarfunktion, eftersom det endast finns observationsstudier med allvarliga begränsningar i studiekvaliten att tillgå.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Lågdos dobutamin innebär en mycket låg risk för allvarliga komplikationer men kan ge lättare biverkningar till exempel i form av bröstobehag och illamående.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår tre observationsstudier med begränsat patientmaterial [1-3]. Oklarhet råder om delvis samma patienter ingår i dessa studier. Studierna är retrospektiva och beslutet om operation eller inte har varit upp till respektive utförande institution att avgöra. För effektmåttet peroperativ död är sannolikt 109 deltagare inkluderade, för NYHA-klass möjligen drygt 150 deltagare och för ejektionsfraktion är osäkerheten ännu större.

Det vetenskapliga underlaget har varit fokuserat på om stressekokardiografi kan utskilja vilka patienter som inte har nytta av operation. Dokumentationen är ur denna synpunkt otillräcklig.

En annan fråga är om riskbedömning kan göras med hjälp av stressekokardiografi avseende peroperativ mortalitet. Resultaten i de studier som redovisas visar en tendens till att denna risk kan skattas på ett betydelsefullt sätt vilket både för patient och sjukvården kan vara avgörande men det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att dra några säkra slutsatser.

NYHA-klass och ejektionsfraktion postoperativt kan bara bedömas hos de som överlever operationen. När det gäller NYHA-klass ses den förbättring som redovisas postoperativt hos alla även de utan kontraktil reserv preoperativt. Ökningen av ejektionsfraktion postoperativt är korrelerat till preoperativt läge men förbättras både hos dem med kontraktil reserv och hos dem utan.

Saknas någon information i studierna?

Det saknas uppgifter om livskvalitet. I studien av Tribouilloy finns ett bortfall då 43 överlevde operationen men uppgifter om NYHA-klass före och efter finns bara för 32 deltagare. Uppgifter om ejektionsfraktion före och efter fanns hos 34 av 43 studiedeltagare. Det saknas också uppgifter om hur många deltagare som ingår i de inkluderade studierna [1-3].

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Levy, F, Laurent, M, Monin, JL, Maillet, JM, Pasquet, A, Le Tourneau, T, et al. Aortic valve replacement for low-flow/low-gradient aortic stenosis operative risk stratification and long-term outcome: a European multicenter study. J Am Coll Cardiol. 2008; 51(15):1466-72.
2. Monin, JL, Quere, JP, Monchi, M, Petit, H, Baleynaud, S, Chauvel, C, et al. Low-gradient aortic stenosis: operative risk stratification and predictors for long-term outcome: a multicenter study using dobutamine stress hemodynamics. Circulation. 2003; 108(3):319-24.
3. Tribouilloy, C, Levy, F, Rusinaru, D, Gueret, P, Petit-Eisenmann, H, Baleynaud, S, et al. Outcome after aortic valve replacement for low-flow/low-gradient aortic stenosis without contractile reserve on dobutamine stress echocardiography. J Am Coll Cardiol. 2009; 53(20):1865-73.

Rad: B02.01
Tillstånd: Aortainsufficiens när grad av insufficiens är svårbedömd med transthorakal ekokardiografi (TTE)
Åtgärd: Vidare utredning med magnetisk resonanstomografi

Rekommendation

1	2	3	4	**5**	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Tillståndet har en stor svårighetsgrad. Grad av aortainsufficiens är en viktig variabel för beslut om klaffintervention.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Det är viktigt att fastställa optimal operationstidpunkt för patienter med aortainsufficiens (AI). Det är också svårt eftersom en vänsterkammardysfunktion kan uppkomma innan patienten besväras av symtom och söker för dessa. Ett första steg i diagnostiken vid aortainsufficiens är att fastställa läckagets svårighetsgrad. Ekokardiografi är standardmetod och transthorakal undersökning oftast tillfyllest. För läckagefelen, i motsats till stenosvitierna, fanns det länge inte samma möjligheter till kvantitativ bedömning, det vill säga mätning av läckagevolymer. På senare år har sådana metoder lanserats. Givetvis finns en principiell fördel med kvantifiering. Samtidigt är dessa metoder utsatta för metodfel genom att ett antal mätningar ska kombineras och metodfelen i varje delmätning adderas. De bygger också på komplexa beräkningar där antaganden ingår. Om det är klokare att förlita sig på ett enda värde från en sådan beräkning än att göra en integrerad semikvantitativ bedömning baserad på olika eko-doppler-modaliteter och informationsdelar är inte helt självklart. Om undersökningarna ingår i vetenskapliga studier eller i en klinisk rutinverksamhet är också en aspekt.

Dessa grundförutsättningar får beaktas när man vill jämföra data angående kvantifiering av aortainsufficiens med transthorakal ekokardiografi kontra magnetisk resonanstomografi (MR). MR erbjuder en metod för att kvantifiera aortainsufficiens som har god reproducerbarhet [1, 2]. Flödesmätningar med MR är validerade med in vitro-metoder [3]. Dock kräver även denna metod god metodologisk kunskap. Det finns olika sätt att göra mätningarna, antingen baserat på volymsdata- eller flödesdata. Dessutom varierar resultaten med var snittplan läggs för mätning av flöden och mycket annat. Lika lite som för någon annan metod kan man således anse MR som guldstandard, oreflekterat och oavsett hur och av vem det utförs. Klart är dock att med god metodkännedom och kontroll erbjuder MR en möjlighet att kvantifiera aortainsufficiens med god reproducerbarhet [4]. Oavsett detta kvarstår att vid ett

betydelsefullt aortaklaffläckage är noggrann utvärdering av vänsterkammarfunktionen en central faktor för ställningstagande till behandling.

I europeiska kardiologföreningens rekommendationer för ekokardiografi vid klaffläckage rekommenderas som kvantitativ metod inte längre jämförelse av flöde ut genom aortaklaffen respektive in genom mitralisklaffen, eftersom framför allt den senare mätningen är belastad av ett för stort metodfel. Mätning av ”effective regurgitant orifice area” eller regurgitationsvolym med så kallad PISA-metod rekommenderas fortfarande.

Granskad litteratur är sådan där gradering eller kvantifiering av aortaklaffläckage med ekokardiografi har jämförts med MR. När i dessa studier även reproducerbarheten för MR-bestämningen studerats, refereras detta men underlaget innehåller ingen heltäckande litteraturöversikt över flödesbestämning med MR som metod. En studie där betydelsen av MR-uppmätt regurgitationsvolym och regurgitationsfraktion för prognos vid aortainsufficiens ingår. Ekokardiografiskt är det känt att kammardimensioner och ejektionsfraktion har betydelse för prognos och därmed operationsindikation vid aortainsufficiens men detta ingår ej eftersom frågeställningen avser bestämning av läckageflödet.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid aortainsufficiens när grad av insufficiens är svårbedömd med transthorakal ekokardiografi ger vidare utredning med MR

- en mindre variation mellan olika utförare avseende kvantifiering av regurgitationsvolym jämfört med transthorakal ekokardiografi, PISA-metod, som har problem med excentriska insufficiensstrålar (begränsat vetenskapligt underlag)
- en gradering av aortainsufficiens som överensstämmer med indelning i insufficiensgrader på gruppnivå utifrån en kombination av ekokardiografiska variabler (begränsat vetenskapligt underlag)
- en kvantitativ bestämning av regurgitationsvolym som ger en prognostisk information hos patienter som inte uppfyller gängse operationskriterier (begränsat vetenskapligt underlag)
- en god reproducerbarhet avseende kvantifiering av läckageflödet (begränsat vetenskapligt underlag).

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma variationen mellan olika utförare avseende kvantifiering av regurgitationsvolym med MR jämfört med transthorakal ekokardiografi med slagvolymsmetod.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Undersökning med MR innebär problem för patienter med benägenhet för klaustrofobi. Det finns kontraindikationer för MR, till exempel pacemaker, clips i hjärna eller öga.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår sex studier som ligger till grund för slutsatserna, varav samtliga är observationsstudier eller icke-randomiserade studier med kontrollgrupp [5-10]. Slutsatserna baseras på 271 personer för kvantifiering av regurgitationsvolym och 113 personer för prognostisk betydelse och betydelse för beslut om behandling.

I en studie [5] studerades reproducerbarheten för kvantifiering av regurgitationsvolym med MR (”through-plane” faskontrastmetod) samt ekokardiografiskt med slagvolymsmetod (från den totala slagvolymen ut över aortaklaffen subtraheras den effektiva slagvolymen i form av inflödesvolymen över mitralis och på så sätt erhålles uppskattning av läckagevolym). Regurgitationsvolym med ekokardiografi jämfördes med den som erhållits med MR. I studien inkluderades 31 patienter, 24–77 år, med kronisk aortainsufficiens och sinusrytm. Två vana granskare beräknade regurgitationsvolym vid både ekokardiografi och MR. Interobserver-variabilitet uttryckt som variationskoefficient (CV) var 52 procent för ekokardiografi och 5,2 procent för MR. Vid Bland-Altman analys var för MR interobserver-skillnaden -0,7 ml (95-procentigt konfidensintervall -5–4). För ekokardiografi var skillnaden -9 ml (95-procentigt konfidensintervall -53 till -36). Transthorakal ekokardiografi (TTE) underskattade regurgitationsvolymen jämfört med MR. CV för slutdiastolisk vänsterkammarvolym var 11,4 procent för ekokardiografi och 4,1 procent för MR, och för slagvolym 13,6 respektive 5,2 procent.

PISA-metoden kräver en definierbar, jämn halvcirkelformad flödeskonvergenszon för att kunna användas, och det är känt att snett riktade läckageflöden, så kallade excentriska jetar, erbjuder problem härvidlag. En studie av Pouleur och medarbetare [10] studerade detta specifikt, 55 konsekutiva patienter med kronisk aortainsufficiens > grad 2 och sinusrytm undersöktes med 2D-dopplerekokardiografi och MR. Fem patienter med excentrisk jet, vilka utgjorde 15 procent av dessa, uteslöts eftersom PISA ej kunde bestämmas. Återstod gjorde 21 patienter som hade central jet och 29 som hade excentrisk jet. Vid central jet var överensstämmelsen mellan PISA- och MR-bestämd regurgitationsvolym god (skillnaden var 2 ± 8 ml). Vid excentrisk jet blev flödesbestämning med hjälp av PISA-metod från apex opålitlig. Gjordes däremot mätningen från parasternala vyer med strävan att komma parallellt med flödesriktningen i den sneda jeten, blev överensstämmelsen bättre jämfört med MR och i paritet med den vid sneda jetar. Vid omsorgsfull mätning förefaller det således möjligt att göra en uppskattning av flödet med hjälp av PISA-metod. Spridningen i jämförelse med MR är dock inte obetydlig.

Ewe och medarbetare [7] undersökte aortainsufficienskvantifiering med PISA vid 2D-ekokardiografi jämfört med planimetrering av vena contractaarea vid 3D-eko hos 32 patienter med aortainsufficiens. Av dessa hade 16 (50 procent) excentriska jetar och PISA-metoden fungerade inte i denna studie. För hela populationen var korrelationen mellan 2D PISA och MR r = 0,7, för 3D vena contractayta jämfört med MR r = 0,96. Tyvärr redovisas inte vena contacta-yta vid 2D-eko för jämförelse.

För validering av mätning av vena contracta-vidd gjorde Willett och medarbetare [11] en studie där man jämförde vena contracta-mätning med TTE

under hjärtkirurgi, med flödesmätning med en intraoperativ flödesmätare, 24 patienter med aortainsufficiens studerades. God korrelation redovisas mellan å ena sidan regurgitationsfraktion och regurgitationsvolym uppmätt med flödesproben och å andra sidan vena contracta-vidd eller vena contracta-area. Emellertid var avvikelserna inte obetydliga vid stora regurgitationsvolymer vilket dessutom inte så många patienter hade.

Resultaten från denna studie överensstämmer med djurförsök där vena contracta jämförts med flödesmätning. Studier av vena contracta-vidd vid transthorakal ekokardiografi jämförd med eko-doppler-metoder för kvantifiering av regurgitationsfraktion och regurgitationsvolym har visat på att en vena contracta vidare än 6 mm starkt predikterar en stor aortainsufficiens, vilket också den här transesofageala studien visade.

Några studier där man direkt jämfört kvantifiering av aortainsufficiens vid transthorakal och transesofageal ekokardiografi har vi inte funnit i litteraturen. Generellt gäller att när bildkvaliteten blir suboptimal för bedömning med transthorakal ekokardiografi kan som regel transesofageal undersökning erbjuda bättre bildkvalitet och därmed bedömningsunderlag.

Alla studier har inte utgått ifrån att MR är ”facit”. Gelfand och medarbetare [12] ville utvärdera samstämmigheten i bedömning med MR och ekokardiografi, eftersom ekokardiografisk semikvantitativ bedömning är den metod som flest kliniker känner sig hemma med. Författarna ansåg att det är av värde att svårighetsgraderna definierade med olika metoder överensstämmer. För den ekokardiografiska graderingen av aortainsufficiens användes vidd och area av vena contracta samt tryckhalveringstid i AI-flödet. De gränser för regurgitationsfraktion med MR som bäst överensstämde med ekokardiografigraderingen var lindrig aortainsufficiens < 15 procent, måttlig 16–27 procent och uttalad > 27 procent. Efter att kriterierna tagits fram testades de prospektivt för 52 patienter med klaffläckage, av vilka 14 hade aortainsufficiens och övriga mitralisinsufficiens. Resultaten lades samman för beräkning av korrelation och kappavärde varför detta inte är så konklusivt vad gäller aortainsufficiens.

Likaså gjorde Gabriel och medarbetare [8] en prospektiv observationsstudie av 107 patienter med aortainsufficiens som undersöktes med MR och ekokardiografi. Den ekokardiografiska svårighetsgraderingen baserades på en integrerad sammanvägning av vena contractas absoluta vidd samt vidd i relation till utflödestraktens diameter, tryckhalveringstid, flödesreversering i aorta descendens och bukaorta. Följande gradering användes: ingen (0), lindrig (I), lindrig–måttlig (II), måttlig–uttalad (III) och uttalad (IV). Två undersökare utvärderade både eko och MR. Det var signifikanta skillnader i regurgitationsvolym och regurgitationsfraktion mätt med MR mellan de olika ekokardiografiska svårighetsgraderna av aortainsufficiens. Liksom Gelfand och medarbetare [12] tog man fram vilka värden på regurgitationsfraktion och regurgitationsvolym som bäst överensstämde med ekokardiografigraderingen och kom till likartade resultat. Interobserver-variabilitet för gradering av aortainsufficiens med ekokardiografi för 10 patienter visade identisk bedömning för två undersökare. Medelskillnaden i RF-mätning (RF = Regurgitationsfraktion, det vill säga hur mycket klaffen läcker) med MR mellan två

undersökare i 15 fall var 0,3 procent. Dessa författare visade också att mätningen med MR var avhängig av var man lade snittplanet på aorta för flödesmätningen, med högre värden närmare klaffplanet och lägre regurgitationsvolym och regurgitationsfraktion vid mätning längre distalt i aorta.

En multicentergrupp (AR concordance investigators) under ledning från Cleveland Clinic [6] skickade ut 20 ekoundersökningar från patienter med aortainsufficiens för bedömning till 17 vana ekokardiograförer runt om i världen. En 80-procentig överensstämmelse i bedömning av svårighetsgrad (lindrig, måttlig, uttalad) fanns bara för 13 av de 20 fallen (kappavärde i medeltal för grupperna var 0,5). Man intervjuade bedömarna om vilken faktor som var mest betydelsefull för att klassa läckagegraden och där fanns stor oenighet. Författarna föreslog då en algoritm baserad på att utgångspunkten är vänsterkammarstorleken. Därtill adderas vena contracta-vidd, vidd i förhållande till LVOT-diameter och holodiastolisk flödesreversering. Man inkluderade inte PISA-beräkning eftersom det ansågs för problematiskt. Efter att detta kalibrerats mot MR testades algoritmen prospektivt och kappavärdet hade nu ökat till 0,7 och i bara två fall förelåg mindre än 80 procents överensstämmelse i bedömningen av AI-grad.

Myerson och medarbetare [9] kvantifierade aortaklaffläckage med MR hos asymtomatiska patienter med måttlig till uttalad insufficiens som inte uppfyllde indikationer för kirurgi, och följde patienterna i upp till nio år (medel 2,6 + 2,1 år). Av de 113 patienterna blev 39 (35 procent) föremål för kirurgi under uppföljningstiden eftersom indikationer för operation uppkommit, i 19 fall symtom och för de övriga ekokardiografiska kriterier. MR-fynden vägdes inte in. Regurgitationsvolym och regurgitationsfraktion var starkt diskriminerande vad gällde behov av kirurgi, regurgitationsfraktion > 33 procent hade 85 procents sensitivitet och 92 procents specificitet för uppfyllande av operationskriterier under observationstiden. Alla patienter med regurgitationsfraktion > 51 procent gick till operation, och ingen patient med regurgitationsfraktion < 26 procent gjorde det. Vid multivariat analys var regurgitationsfraktion, regurgitationsvolym och diastolisk vänsterkammarvolym oberoende prediktorer.

Sammanfattningsvis har ekokardiografiska metoder för att kvantifiera läckagevolymer vid aortainsufficiens lanserats men är komplicerade och behäftade med mätproblem. Metoden att jämföra slagvolym in genom mitralisklaffen med den ut genom aortaklaffen har ett för stort metodfel för att vara användbart. PISA-metod kan fungera bättre, åtminstone i selekterade material i studier. En integrerad sammanvägning av olika semikvantitativa ekokardiografiska metoder för att klassificera aortainsufficiens i tre eller fyra svårighetsgrader ger på gruppnivå god överensstämmelse med MR-kvantifiering. MR erbjuder en metod för kvantifiering av läckegevolymer. Läckagevolym eller läckagefraktion uppmätt med MR har vid aortainsufficiens ett starkt samband med behov av aortaklaffkirurgi under de närmaste tre åren, hos patienter som inte uppfyller gängse kriterier för kirurgi.

Grundmetoden för aortainsufficiensbedömning är och kommer sannolikt även fortsättningsvis att vara ekokardiografi. Det är viktigt med en integrerad bedömning av olika ekokardiografiska mått och förståelse för hur dessa ska

bedömas. Kvantifiering med MR bidrar i svårbedömda fall och kommer sannolikt att få en ökad roll i algoritmer för operationsindikation i framtiden.

Saknas någon information i studierna?

Bara patienter i sinusrytm har inkluderats. Få kvinnor ingår men det beror på att sjukdomen är vanligare hos män. I tillståndet inryms kvantifiering av läckagevolym vilket är betydelsefullt för prognosen. Vänsterkammarfunktion är också en viktig prognostisk faktor vid aortainsufficiens och dessa variabler bör bedömas i kombination för bästa bedömning.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Dulce, MC, Mostbeck, GH, O'Sullivan, M, Cheitlin, M, Caputo, GR, Higgins, CB. Severity of aortic regurgitation: interstudy reproducibility of measurements with velocity-encoded cine MR imaging. Radiology. 1992; 185(1):235-40.
2. Honda, N, Machida, K, Hashimoto, M, Mamiya, T, Takahashi, T, Kamano, T, et al. Aortic regurgitation: quantitation with MR imaging velocity mapping. Radiology. 1993; 186(1):189-94.
3. Chatzimavroudis, GP, Oshinski, JN, Franch, RH, Walker, PG, Yoganathan, AP, Pettigrew, RI. Evaluation of the precision of magnetic resonance phase velocity mapping for blood flow measurements. J Cardiovasc Magn Reson. 2001; 3(1):11-9.
4. Myerson, SG. Heart valve disease: investigation by cardiovascular magnetic resonance. J Cardiovasc Magn Reson. 2012; 14:7.
5. Cawley, PJ, Hamilton-Craig, C, Owens, DS, Krieger, EV, Strugnell, WE, Mitsumori, L, et al. Prospective comparison of valve regurgitation quantitation by cardiac magnetic resonance imaging and transthoracic echocardiography. Circ Cardiovasc Imaging. 2013; 6(1):48-57.
6. Dahiya, A, Bolen, M, Grimm, RA, Rodriguez, LL, Thomas, JD, Marwick, TH. Development of a consensus document to improve multireader concordance and accuracy of aortic regurgitation severity grading by echocardiography versus cardiac magnetic resonance imaging. Am J Cardiol. 2012; 110(5):709-14.
7. Ewe, SH, Delgado, V, van der Geest, R, Westenberg, JJ, Haeck, ML, Witkowski, TG, et al. Accuracy of three-dimensional versus two-dimensional echocardiography for quantification of aortic regurgitation and validation by three-dimensional three-directional velocity-encoded magnetic resonance imaging. Am J Cardiol. 2013; 112(4):560-6.
8. Gabriel, RS, Renapurkar, R, Bolen, MA, Verhaert, D, Leiber, M, Flamm, SD, et al. Comparison of severity of aortic regurgitation by cardiovascular magnetic resonance versus transthoracic echocardiography. Am J Cardiol. 2011; 108(7):1014-20.
9. Myerson, SG, d'Arcy, J, Mohiaddin, R, Greenwood, JP, Karamitsos, TD, Francis, JM, et al. Aortic regurgitation quantification using cardiovascular magnetic resonance: association with clinical outcome. Circulation. 2012; 126(12):1452-60.

10. Pouleur, AC, le Polain de Waroux, JB, Goffinet, C, Vancraeynest, D, Pasquet, A, Gerber, BL, et al. Accuracy of the flow convergence method for quantification of aortic regurgitation in patients with central versus eccentric jets. Am J Cardiol. 2008; 102(4):475-80.
11. Willett, DL, Hall, SA, Jessen, ME, Wait, MA, Grayburn, PA. Assessment of aortic regurgitation by transesophageal color Doppler imaging of the vena contracta: validation against an intraoperative aortic flow probe. J Am Coll Cardiol. 2001; 37(5):1450-5.
12. Gelfand, EV, Hughes, S, Hauser, TH, Yeon, SB, Goepfert, L, Kissinger, KV, et al. Severity of mitral and aortic regurgitation as assessed by cardiovascular magnetic resonance: optimizing correlation with Doppler echocardiography. J Cardiovasc Magn Reson. 2006; 8(3):503-7.

Rad: B03.01
Tillstånd: Uttalat, inte symtomgivande aorta- eller mitralisklaffel
Åtgärd: Arbetsprov

Rekommendation

1	2	3	**4**	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad. Arbetsprov är en icke-invasiv och billig metod utan risk för komplikationer. Arbetsprov är underutnyttjat vid diagnostik av klaffsjukdom.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Indikationen för att operera aorta- och mitralisklaffel är att de är symtomgivande i kombination med att stenos- eller läckagevitiet är uttalat. I vissa fall, under förutsättningar som skiljer sig åt för de olika klaffelen, är det indicerat att operera även symtomfria personer, som regel vid tecken på begynnande nedsättning av vänsterkammarfunktionen.

Personer med klaffel kan successivt och omedvetet dra ned på sin fysiska aktivitetsnivå, vilket kan leda till att de på förfrågan inte beskriver några symtom. Arbetsbelastning på cykel eller gångmatta kan då påvisa att den fysiska prestationsförmågan är nedsatt jämfört med referensvärden eller att personen får symtom såsom bröstsmärta eller en abnorm andfåddhet.

Amerikanska riktlinjer för handläggning vid klaffsjukdom [1], rekommenderar arbetsprov hos asymtomatiska patienter med uttalad aortastenos, med måttlig eller uttalad mitralisstenos i frånvaro av pulmonell hypertension och klaff lämplig för ballongdilatation samt vid aortainsufficiens, särskilt om symtomatologin är oklar. Europeiska klaffriktlinjer [2] rekommenderar ar-

betsprov hos symtomfria personer med uttalad aortastenos, mitralisinsufficiens eller mitralisstenos. Arbetsprovet är sannolikt en underutnyttjad metod för utvärdering av klaffelspatienter [3, 4].

Åtgärden är konventionellt arbetsprov på cykel eller gångmatta med registrering av hjärtfrekvens, blodtryck, EKG och besvär samt mätning av arbetsförmåga, i vissa fall också mätning av syreupptag (ergospirometri, kardiopulmonellt arbetsprov (CPET)).

Det är särskilt svårt att fastställa optimal operationstidpunkt vid aortainsufficiens [5, 6]. Detta förklarar sannolikt att arbetsprov rekommenderas som del i utvärderingen i befintliga riktlinjer trots att det konstaterats att det vetenskapliga underlaget för arbetsprov hos patienter med stor aortainsufficiens är otillräckligt. Även vid mitralisstenos påpekas i riktlinjer värdet av att objektivt värdera arbetsförmågan trots att man inte funnit evidens för prognostisk information av ett konventionellt arbetsprov [2].

Mitralisinsufficiens är det vanligaste läckagefelet. Patientgruppen är heterogen eftersom orsaken kan vara en primär skada i klaffen eller klaffens upphängning, men orsaken kan även vara en ischemisk hjärtsjukdom med dess vänsterkammarpåverkan eller en hjärtsvikt med dilatation och sekundär insufficiens. Här behandlas arbetsprov som verktyg att bedöma symtom och operationsindikation vid den primära, icke-ischemiska, mitralisinsufficiensen.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid uttalad, inte symtomgivande aortastenos har arbetsprov

- prognostisk betydelse, och normalt arbetsprov indikerar en minskad risk för plötslig död (begränsat vetenskapligt underlag)
- betydelse för prognos och beslut om behandling, och normalt arbetsprov indikerar en minskad risk för hjärthändelser och behov av klaffoperation (begränsat vetenskapligt underlag).

Vid uttalad, inte symtomgivande mitralisinsufficiens har arbetsprov

- betydelse för prognos och beslut om behandling, och en låg arbetsförmåga vid arbetsprov indikerar en ökad risk för hjärthändelser och behov av operation (begränsat vetenskapligt underlag).

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av arbetsprovets betydelse för prognos och för beslut om behandling vid uttalad, inte symtomgivande aortainsufficiens och mitralisstenos.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Generellt är risken med arbetsprov låg. Riktlinjer finns för utförande, övervakning och säkerhetsåtgärder, liksom kriterier för att avbryta provet [7, 8]. Arbetsprov på symtomatiska personer med uttalad aortastenos innebär en

ökad risk och rekommenderas inte [1]. I en metaanalys av 491 patienter med uttalad, inte symtomgivande aortastenos [9] inträffade inga komplikationer.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår tre studier, varav en är en metaanalys och två är prospektiva kohortstudier. Slutsatserna baseras på 362 personer för mortalitet vid aortastenos, 461 personer för hjärthändelse vid aortastenos och 172 personer för hjärthändelser vid mitralisinsufficiens.

I en metaanalys från 2009 [9] ingår sju observationsstudier där arbetsprov hade gjorts på symtomfria personer med uttalad aortastenos och där man under en observationstid studerat förekomst av plötslig död respektive tillkomst av symtom i relation till utfallet av arbetsprovet. Ett normalt arbetsprovsresultat innebar en signifikant reducerad risk att drabbas av hjärthändelse i form av symtom eller indikation för klaffoperation under en observationstid på i medeltal 11–36 månader i de olika studierna (odds ratio 0,12, 95-procentigt konfidensintervall 0,06–0,22, $p < 0,001$). Inga dödsfall inträffade i gruppen med normalt arbetsprov men 9 dödsfall inträffade hos patienter med patologiskt arbetsprov.

Messika-Zeitoun et al [10] studerade prospektivt arbetsprov med syreupptagsmätning (CPET) hos asymtomatiska personer med uttalad primär mitralisinsufficiens utan indikationer för kirurgi. I studien inkluderades 134 patienter som i medeltal följdes i 2,2 år (± 1,3). Ett maximalt syreupptag på ≤ 84 procent av referens definierades som nedsatt arbetsförmåga. Av patienterna med reducerad arbetsförmåga fick 66 procent en hjärthändelse (död, hjärtsvikt, förmaksarytmi eller annan indikation för kirurgi) medan detta inträffade hos 29 procent i gruppen med normal arbetsförmåga ($p = 0,001$), (risk ratio 1,62, 95-procentigt konfidensintervall 1,18–2,19, p-värdet för risk ratio var 0,004).

Supino et al [11] inkluderade prospektivt patienter med uttalad icke-ischemisk mitralisinsufficiens som inte uppfyllde operationskriterier och var symtomfria. Arbetsprov på gångmatta enligt Bruce-protokoll gjordes, och 38 patienter följdes 7 ± 3 (3–9) år. Endpoints var hjärtdöd, hjärtsviktsymtom, förmaksflimmer eller uppfyllande av operationskriterier under uppföljningen, i form av ekokardiografiska mått, som ejektionsfraktion < 60 procent, vänsterkammardiameter i systole 45 eller 40 mm. Beslut om behandling togs av behandlande läkare utan kännedom om studiedata. Under uppföljningstiden nådde 68 procent av patienterna en endpoint. Vid multivariat analys var arbetsduration vid arbetsprovet dominerande och oberoende prediktor för utfallet. För patienter som klarade att arbeta längre än 15 minuter, var den årliga risken att drabbas av en kardiell händelse 4,6 procent, för dem med arbetsförmåga kortare än 15 minuter 23,5 procent, (hazard ratio 4,3, 95-procentigt konfidensintervall 1,5–12,6, $p = 0,004$).

Samma författare publicerade 2013 en liknande studie [12] där patienter med icke-ischemisk mitralisinsufficiens genomgick arbetsprov men där hypotesen var att arbetsdurationen preoperativt predikterar *postoperativ* överlevnad och symtom. Uppföljningstiden var 9,2 ± 4,3 år postoperativt. Patienter som klarade att arbeta mer än 7 minuter preoperativt hade en årlig risk att

avlida på 0,8 procent, de som klarade mindre än 7 minuter hade en årlig risk på 5,5 procent (hazard ratio 7,3, 95-procentigt konfidensintervall 1,6–34, p = 0,003). Resultaten var liknande för kardiovaskulär mortalitet. Vid multivariat analys bidrog inte systolisk vänsterkammarfunktion till den statistiska säkerheten i tillägg till arbetsdurationen.

Redan 1980 rapporterade Bonow et al [13], att av 45 patienter med stor aortainsufficiens klarade 18 ett arbetsprotokoll med 22,5 minuter på gångmatta och alla dessa överlevde tre år efter kirurgi. Resterande 27 avbröt provet i förtid på grund av symtom och 3-årsöverlevnaden var 68 procent. Patienterna i den studien var dock inte asymtomatiska preoperativt. Boucher et al [14] gjorde hemodynamisk hjärtkateterisering och radionuklidventrikulografi på 20 patienter aortainsufficiens med lindriga eller inga symtom (NYHA I–II, NYHA = New York Heart Association). Det fanns ingen stark koppling mellan förändring i ejektionsfraktion och fyllnadstrycksstegring under arbete i detta lilla material. Det fanns en signifikant korrelation mellan prestationsförmåga mätt som syreupptag, och fyllnadstryck till vänster kammare under arbete vilket indikerar att arbetsförmågan har samband med graden av hemodynamisk påverkan vid aortainsufficiens. Viktiga arbeten har gjorts med radionuklidventrikulografi i vila och arbete vid aortainsufficiens av Borer et al [15]. Förändringen i ejektionsfraktion från vila till arbete hos patienter med uttalad aortainsufficiens, symtomfria och utan andra indikationer för kirurgi predicerade tillkomst av symtom eller vänsterkammardysfunktion i vila.

Sammanfattningsvis finns, vid uttalad aortastenos eller mitralisinsufficiens hos patienter som uppger sig symtomfria, evidens för att utfallet av ett vanligt arbetsprov predikterar tillkomst av symtom, kardiella händelser, och sannolikhet för att kirurgisk behandling kommer att behövas inom en medellång uppföljningstid. Detta gör att man kan överväga operation, alternativt intensifierad uppföljning, hos patienter med betydande vitium men anamnestisk symtomfrihet och där i övrigt operationsindikationer inte är uppfyllda. Vid aortainsufficiens finns inte evidens för den prognostiska informationen, men det påtalas i amerikanska riktlinjer att arbetsprovet ”demaskerar” symtom och att undersökningen därigenom ändå är ett värdefullt bidrag i bedömningen av patienter med aortainsufficiens då det i övrigt är svårt att avgöra optimal operationstidpunkt vid svår aortainsufficiens. Vid aortainsufficiens finns en koppling mellan vänsterkammarfunktionen under arbete och behov av operation respektive resultat av kirurgi. Samband mellan vänsterkammarfunktionsmått under arbete och arbetsförmåga har också påvisats. Frånvaro av evidens för prognostiskt värde av arbetsförmågan som sådan vid ej symtomgivande stor aortainsufficiens kan sannolikt delvis förklaras av att detta inte har studerats i tillräckligt stora material. Även vid mitralisstenos föreslås i riktlinjer [1, 2] arbetsprov för en objektiv mätning av arbetsförmåga och tillfälle att påvisa ansträngningsrelaterade symtom.

Saknas någon information i studierna?

Det saknas vetenskaplig evidens för arbetsprovets prognostiska betydelse vid aortainsufficiens och mitralisstenos.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Bonow, RO, Carabello, BA, Kanu, C, de Leon, AC, Jr., Faxon, DP, Freed, MD, et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists: endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. Circulation. 2006; 114(5):e84-231.
2. Vahanian, A, Alfieri, O, Andreotti, F, Antunes, MJ, Baron-Esquivias, G, Baumgartner, H, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). Eur Heart J. 2012; 33(19):2451-96.
3. Iung, B, Baron, G, Butchart, EG, Delahaye, F, Gohlke-Barwolf, C, Levang, OW, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. Eur Heart J. 2003; 24(13):1231-43.
4. Iung, B, Messika-Zeitoun, D, Cachier, A, Delahaye, F, Baron, G, Tornos, P, et al. Actual management of patients with asymptomatic aortic valve disease: how practice fits with guidelines. Am Heart J. 2007; 153(4):696-703.
5. Lindblom, D, Lindblom, U, Qvist, J, Lundstrom, H. Long-term relative survival rates after heart valve replacement. J Am Coll Cardiol. 1990; 15(3):566-73.
6. Tamas, E, Nylander, E, Olin, C. Are patients with isolated chronic aortic regurgitation operated in time? Analysis of survival data over a decade. Clinical cardiology. 2005; 28(7):329-32.
7. Gibbons, R, Balady, G, al., e. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing; 2002.
8. Jorfeldt, L, Pahlm, O. Kliniska arbetsprov. Metoder för diagnos och prognos: Studentlitteratur; 2013.
9. Rafique, AM, Biner, S, Ray, I, Forrester, JS, Tolstrup, K, Siegel, RJ. Meta-analysis of prognostic value of stress testing in patients with asymptomatic severe aortic stenosis. Am J Cardiol. 2009; 104(7):972-7.
10. Messika-Zeitoun, D, Johnson, BD, Nkomo, V, Avierinos, JF, Allison, TG, Scott, C, et al. Cardiopulmonary exercise testing determination of functional capacity in mitral regurgitation: physiologic and outcome implications. J Am Coll Cardiol. 2006; 47(12):2521-7.
11. Supino, PG, Borer, JS, Schuleri, K, Gupta, A, Hochreiter, C, Kligfield, P, et al. Prognostic value of exercise tolerance testing in asymptomatic chronic nonischemic mitral regurgitation. Am J Cardiol. 2007; 100(8):1274-81.
12. Supino, PG, Hai, OY, Saraon, TS, Herrold, EM, Diaz, M, Khan, N, et al. Usefulness of preoperative exercise tolerance to predict late survival and symptom persistence after surgery for chronic nonischemic mitral regurgitation. Am J Cardiol. 2013; 111(11):1625-30.

13. Bonow, RO, Borer, JS, Rosing, DR, Henry, WL, Pearlman, AS, McIntosh, CL, et al. Preoperative exercise capacity in symptomatic patients with aortic regurgitation as a predictor of postoperative left ventricular function and long-term prognosis. Circulation. 1980; 62(6):1280-90.
14. Boucher, CA, Wilson, RA, Kanarek, DJ, Hutter, AM, Jr., Okada, RD, Liberthson, RR, et al. Exercise testing in asymptomatic or minimally symptomatic aortic regurgitation: relationship of left ventricular ejection fraction to left ventricular filling pressure during exercise. Circulation. 1983; 67(5):1091-100.
15. Borer, JS, Hochreiter, C, Herrold, EM, Supino, P, Aschermann, M, Wencker, D, et al. Prediction of indications for valve replacement among asymptomatic or minimally symptomatic patients with chronic aortic regurgitation and normal left ventricular performance. Circulation. 1998; 97(6):525-34.

Rad: B04.01
Tillstånd: Lindrig till måttlig aortastenos, utan andra indikationer för kolesterolsänkning
Åtgärd: Statiner

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Det finns ett starkt vetenskapligt underlag för att åtgärden inte har någon effekt på viktiga effektmått.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Resultaten från tidigare små, ej randomiserade studier och djurstudier har lett fram till hypotesen att statiner kan bromsa stenosutvecklingen och därmed påverka behovet av aortaklaffoperationer samt minska mortaliteten vid lindrig till måttlig aortastenos (medelgradient < 40 mmHg eller klafföppningsarea överstigande 1cm^2).

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en liten svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid lindrig till måttlig aortastenos, utan andra indikationer för kolesterolsänkning ger statiner

- ingen effekt på kardiovaskulär mortalitet jämfört med placebo (starkt vetenskapligt underlag)

- ingen effekt på stenosutveckling mätt som klafföppningsarea jämfört med placebo (starkt vetenskapligt underlag)
- ingen effekt på antal aortaklaffsoperationer jämfört med placebo (starkt vetenskapligt underlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

I cirka 1 fall på 2 500 personår finns rabdomyolys beskrivet vilket är ett allvarligt tillstånd (skelettmuskelceller förstörs och myoglobinhalten stiger i blodet). Någon procent beskriver muskel- eller ledvärk eller biverkningar från magtarmkanalen.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en systematisk översikt innehållande fyra randomiserade kontrollerade studier (SEAS, ASTRONOMER, SALTIRE och TASS med uppföljningstider 4,4 år, 3,5 år, 2,1 år och 2,3 år) [1]. Slutsatserna baseras på 2 297 personer för kardiovaskulär mortalitet och aortaklaffsoperationer och på 1 992 personer för stenosutveckling mätt som klafföppningsarea.

Samtliga studier har likartat resultat och omfattar tre olika statinpreparat (simvastatin, atorvastatin och rosuvastatin). I SEAS-studien användes kombinationen simvastatin och ezetimib. Kontrollgrupperna fick placebobehandling.

Saknas någon information i studierna?

Vänsterkammarfunktionen mätt som ejektionsfraktion var subnormal (< 50 procent) hos 0,4 procent i den tyngsta studien SEAS. I den näst största studien, ASTRONOMER, redovisas inte ejektionsfraktion. I SALTIRE-studien var inklusionskriteriet ejektionsfraktion > 35 procent. Nedsatt ejektionsfraktion är en negativ prediktor för utfall i funktion och mortalitet och i sig en indikation på behovet av aortaklaffkirurgi. Dock finns information om klafföppningsarean redovisad och beräkningsformeln innehåller blodflödet över klaffen.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Teo, KK, Corsi, DJ, Tam, JW, Dumesnil, JG, Chan, KL. Lipid lowering on progression of mild to moderate aortic stenosis: meta-analysis of the randomized placebo-controlled clinical trials on 2344 patients. Can J Cardiol. 2011; 27(6):800-8.

Rad: B05.01
Tillstånd: Uttalad, inte symtomgivande aortastenos
Åtgärd: Klaffkirurgi

Rekommendation

1	2	3	**4**	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor svårighetsgrad. Åtgärden har effekt men innebär även risk för komplikationer. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att avgöra när åtgärden bör sättas in. Klinisk erfarenhet visar att pumpfunktionen kan försämras snabbt, varvid patienten har ökad risk att inte återfå full funktionsförmåga efter klaffoperationen.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Uttalad, inte symtomgivande aortastenos har tidigare inte ansetts som skäl till klaffkirurgi. Uttalad aortastenos avses när flödeshastighet på ≥ 4 m/s, medelgradient på ≥ 40 mmHg samt klafföppningsarea < 1,0 cm^2 föreligger vid bevarad ejektionsfraktion för vänster kammare.

Den här frågeställningen rör fall där förträngningen är mycket uttalad, med flödeshastighet ≥ 5,5 m/s, eller när progressen är snabb, med ökad flödeshastighet på ≥ 0,3 m/s per år mätt med ekokardiografi. Frågan är om klaffkirurgi då kan vara motiverat eller om det är bättre att invänta symtom, blodtrycksfall vid arbetsprov eller nedsatt systolisk vänsterkammarfunktion.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av klaffkirurgi vid uttalad, inte symtomgivande aortastenos (flödeshastighet ≥ 5,5 m/s eller ökad flödeshastighet med ≥ 0,3 m/s per år) jämfört med att invänta symtom. Det vill säga det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att avgöra när åtgärden bör sättas in.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

En klaffoperation innebär en kalkylerad risk och om den tas i förtid kan åtgärden innebära förtida död.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår tre prospektiva observationsstudier med insamlat material från register och en konsekutiv serie [1-3]. Studierna visar allvarliga brister i studiekvalitet, vilket innebär att det vetenskapliga underlaget för frågeställningen bedöms som otillräckligt. Mortalitet är redovisat i alla studier och i två studier finns ett kombinerat effektmått av död eller klaffoperation

kallat Event-freesurvival (EvFSurv). Det är oklart men sannolikt att Rosenheks studier åtminstone delvis har samma population varför det är svårt att ange det totala antalet patienter för effektmåttet EvFSurv.

Av de inkluderade patienterna hade 34 av 126 måttlig till markerad skleros i klaffen med en årlig ökad flödeshastighet på 0,3 m/s eller mer [2]. I Rosenhek (2010) [3] hade 44 av 116 patienter Vmax ≥ 5,5 m/s. I subgruppen som ej primärt klaffoperades hade 32 av 95 patienter Vmax ≥ 5,0 m/s. Kangs studie [1] inkluderade asymtomatiska aortastenospatienter med Vmax≥ 4,5 m/s och en subgruppsanalys omfattade patienter med Vmax ≥ 5,0 m/s.

Effektmåtten i de inkluderade studierna har beskrivits i subgrupper som dessutom i den sistnämnda artikeln [1] har en annan avgränsning (Vmax ≥ 5,0 m/s) än den som anges i den här tillståndsbeskrivningen (Vmax ≥ 5,5 m/s). Givet dessa begränsningar finns dock en tendens att patienter som opereras i symtomfritt skede har lägre mortalitet än de som planeras för konventionell uppföljning i väntan på symtom.

Saknas någon information i studierna?

Mortalitetsdata är ofullständiga för de subgrupper som beskrivs.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Kang, DH, Park, SJ, Rim, JH, Yun, SC, Kim, DH, Song, JM, et al. Early surgery versus conventional treatment in asymptomatic very severe aortic stenosis. Circulation. 2010; 121(13):1502-9.
2. Rosenhek, R, Binder, T, Porenta, G, Lang, I, Christ, G, Schemper, M, et al. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. N Engl J Med. 2000; 343(9):611-7.
3. Rosenhek, R, Zilberszac, R, Schemper, M, Czerny, M, Mundigler, G, Graf, S, et al. Natural history of very severe aortic stenosis. Circulation. 2010; 121(1):151-6.

Rad: B06.01
Tillstånd: Uttalad, symtomgivande aortastenos hos person som bedöms kunna behandlas med öppen klaffkirurgi men ha hög operationsrisk
Åtgärd: Kateterburen aortaklaffsimplantation (TAVI)

Rekommendation

1	2	3	**4**	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad. Åtgärden har en minst likvärdig effekt på dödlighet och livskvalitet jämfört med öppen klaffkirurgi.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Uttalad, symtomgivande aortastenos är ett tillstånd med hög dödlighet om det lämnas utan behandling. Klaffkirurgi med hjärt-lungmaskin är standardbehandling hos de patienter som bedöms klara en sådan åtgärd. Bedömningen görs med fördel vid en multidisciplinär konferens. Under det senaste decenniet har kateterburen aortaklaffsimplantation (TAVI) utvecklats som ett alternativ till öppen kirurgi. Klaffen levereras då perkutant via arteria femoralis eller transapikalt via en liten vänstersidig thorakotomi.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid uttalad, symtomgivande aortastenos hos person som bedöms kunna behandlas med öppen klaffkirurgi men ha hög operationsrisk, ger TAVI

- en likvärdig effekt på ett-, två- och femårsmortalitet jämfört med öppen klaffkirurgi (begränsat vetenskapligt underlag)
- en likvärdig effekt på livskvalitet efter ett år jämfört med öppen klaffkirurgi (begränsat vetenskapligt underlag).

Förväntad mortalitet efter ett år i en liknande patientgrupp som ej erhåller någon behandling är cirka 50 procent. I de aktuella studierna var ettårsmortaliteten mellan 4,9 och 24,2 procent efter TAVI och 7,5 till 26,8 procent efter öppen kirurgi beroende på patientpopulationen i respektive studie [1-3]. I den studie som rapporterade två-och femårsdata var motsvarande värden efter två år 33,9 respektive 67,8 procent för TAVI och 35,0 respektive 62,4 procent för öppen kirurgi [4, 5].

Både TAVI och öppen kirurgi gav påtaglig förbättring av livskvalitet mätt med både sjukdomsspecifika och generella mätinstrument. Till exempel noterades en ökning i Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) på 25–30 poäng vid ettårsuppföljningen. Detta ska jämföras med att en ökning

på 5 poäng kan korreleras till ökad överlevnad och minskad sjukvårdskostnad hos hjärtsviktspatienter. Även summeringen av den fysiska dimensionen i SF-12 visade en ökning på 5–7 poäng efter ett år, här anses en förändring på 2,5 poäng vara kliniskt relevant [6].

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Både öppen kirurgi och TAVI har kända komplikationer. Översiktligt hade TAVI-gruppen en ökad frekvens av kärlkomplikationer (5,6 till 18,0 procent jämfört med 1,5 till 7 procent) samt ökad andel måttligt och uttalat paravalvulärt läckage efter ett år (6,8 till 15,7 procent jämfört med 0,9 till 1,9 procent). Gruppen som fick hjärtkirurgi hade större andel blödningskomplikationer än TAVI-gruppen (20,9 till 37 procent jämfört med 11,3 till 29 procent beroende på definitionen av blödning). Stroke är en fruktad komplikation i båda grupperna men inte entydigt större risk vid någon av behandlingarna. Behovet av permanent pacemaker är större i TAVI-gruppen (5,7 till 38 procent jämfört med 2,4 till 11 procent)[1-3].

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår tre randomiserade kontrollerade studier vilka är de som finns publicerade med minst ett års uppföljning. Slutsatserna baseras på 1 726 personer för effektmåttet mortalitet varav 843 randomiserades till öppen kirurgi och 883 till TAVI. Slutsatserna baseras på 628 personer för effektmåttet livskvalitet där 300 genomgick öppen kirurgi och 328 TAVI. I två av studierna inkluderades patienter med uttalad, symtomgivande aortastenos som bedömts ha ökad risk för peroperativ dödlighet och sjuklighet. I en av studierna var enda kravet att patienterna var över 70 år och hade indikation för kirurgisk behandling av aortastenos. Patienterna kategoriserades som lämpade för transfemoral eller transapikal kateterburen teknik och randomiserades därefter till öppen hjärtkirurgi med implantation av aortaklaffprotes eller kateterburen behandling (TAVI).

Saknas någon information i studierna?

I dagsläget finns endast en randomiserad kontrollerad studie med långtidsuppföljning i fem år. I denna studie inkluderades endast patienter med hög peroperativ risk, data saknas från individer med mer normal operationsrisk. Studier på normalriskpopulationen pågår och bör inom de närmaste åren kunna ge ny kunskap inom området.

Hälsoekonomisk bedömning

Kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår är låg till hög för TAVI jämfört med öppen klaffkirurgi för patienter med uttalad symtomgivande aortastenos, lämpade för öppen klaffkirurgi (viss hälsoekonomisk evidens). Denna osäkra skattning kan förklaras med att studierna använder olika tidshorisonter.

Referenser

1. Adams, DH, Popma, JJ, Reardon, MJ, Yakubov, SJ, Coselli, JS, Deeb, GM, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. N Engl J Med. 2014; 370(19):1790-8.

2. Smith, CR, Leon, MB, Mack, MJ, Miller, DC, Moses, JW, Svensson, LG, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. N Engl J Med. 2011; 364(23):2187-98.
3. Thyregod, HG, Steinbruchel, DA, Ihlemann, N, Nissen, H, Kjeldsen, BJ, Petursson, P, et al. Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Patients with Severe Aortic Valve Stenosis: One-year Results from the All-comers Nordic Aortic Valve Intervention (NOTION) Randomized Clinical Trial. J Am Coll Cardiol. 2015.
4. Kodali, SK, Williams, MR, Smith, CR, Svensson, LG, Webb, JG, Makkar, RR, et al. Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. N Engl J Med. 2012; 366(18):1686-95.
5. Mack, MJ, Leon, MB, Smith, CR, Miller, DC, Moses, JW, Tuzcu, EM, et al. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. Lancet. 2015.
6. Reynolds, MR, Magnuson, EA, Wang, K, Thourani, VH, Williams, M, Zajarias, A, et al. Health-related quality of life after transcatheter or surgical aortic valve replacement in high-risk patients with severe aortic stenosis: results from the PARTNER (Placement of AoRTic TraNscathetER Valve) Trial (Cohort A). J Am Coll Cardiol. 2012; 60(6):548-58.

Versionshistorik

År	**Ändring avser**
2018	Prioriteringen i aktuell rekommendation har uppdaterats.

Rad: B06.02
Tillstånd: Uttalad, symtomgivande aortastenos hos person som bedöms kunna behandlas med öppen klaffkirurgi och ha intermediär operationsrisk
Åtgärd: Kateterburen aortaklaffsimplantation (TAVI)

Rekommendation

1	2	3	**4**	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad. Åtgärden medför minskad risk för död, stroke, njurskada och livshotande blödning jämfört med öppen klaffkirurgi. Det vetenskapliga underlaget är måttligt starkt till starkt. Långtidsstudier saknas.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Uttalad, symtomgivande aortastenos (AS) är ett tillstånd med hög dödlighet om det lämnas utan behandling. Klaffkirurgi med hjärt-lungmaskin är standardbehandling hos de patienter som bedöms klara en sådan åtgärd. Bedömningen görs med fördel vid en multidisciplinär konferens. Under det senaste decenniet har kateterburen aortaklaffsimplantation (Transcatheter Aortic Valve Implantation, TAVI) utvecklats som ett alternativ till öppen kirurgi (Surgical Aortic Valve Replacement, SAVR). Klaffen levereras då perkutant via en artär, vanligtvis via arteria femoralis, eller transapikalt via en liten vänstersidig thorakotomi. Transfemoral access är den helt dominerande tekniken i Sverige idag. TAVI har i studier visat sig dels öka överlevnaden och livskvaliteten för patienter med uttalad aortastenos som inte bedömts kunna behandlas med öppen klaffkirurgi, dels vara ett alternativ för patienter med uttalad aortastenos som bedöms kunna genomgå öppen klaffkirurgi men ha hög operationsrisk. Frågan som detta tillstånds- och åtgärdspar försöker besvara är huruvida TAVI kan vara ett alternativ även för patienter med intermediär risk för öppen kirurgi.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid uttalad, symtomgivande aortastenos hos person som bedöms kunna behandlas med öppen klaffkirurgi och ha intermediär operationsrisk ger kateterburen aortaklaffsimplantation (TAVI) med transfemoral access:

- minskad mortalitet jämfört med SAVR. Absolut effekt: 30 färre patienter per 1000 avlider inom två år (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- minskad risk för stroke jämfört med SAVR. Absolut effekt: 20 färre patienter per 1000 drabbas av stroke (mRS ≥2; Modified Rankin Scale, 0-6) inom två år (måttligt starkt vetenskapligt underlag)

- minskad risk för akut njurskada jämfört med SAVR. Absolut effekt: 53 färre patienter per 1000 drabbas av akut njurskada inom två år (starkt vetenskapligt underlag)
- minskad risk för livshotande eller allvarlig blödning jämfört med SAVR. Absolut effekt: 252 färre patienter per 1000 drabbas av livshotande eller allvarlig blödning inom två år (starkt vetenskapligt underlag).

Den ovan beskrivna positiva effekten av TAVI har klinisk relevans/patientnytta.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Både öppen kirurgi och kateterburen klaffimplantation har kända komplikationer också i den aktuella populationen tyder de granskade studierna på att TAVI ger en ökad frekvens av hjärtsvikt, pacemakerbehov, måttligt eller uttalat läckage i klaffen samt reintervention avseende klaffen, jämfört med öppen kirurgi. Hjärtinfarkt (under hela uppföljningstiden) är en komplikation som rapporterades vara lika vanligt förekommande efter TAVI som efter SAVR.

Vilka studier ingår i granskningen?

Sedan de nationella riktlinjerna för hjärtsjukvård publicerades 2015 har det vetenskapliga underlaget för att använda TAVI vid uttalad, symtomgivande aortastenos hos personer med intermediär operationsrisk styrkts. Socialstyrelsen uppdaterade därför detta underlag i den översyn av riktlinjerna som genomfördes våren 2018.

Detta kunskapsunderlag bygger på det Health Technology Assessment (HTA)-utlåtande som är framtaget av Region Skåne [1]. I granskningen ingår en systematisk översikt (SÖ) av Siemieniuk [2] och en randomiserad kontrollerad studie (RCT) av Reardon 2017 [3], som är publicerad efter SÖ:n. Slutsatserna baseras på 2 576 patienter för effektmåtten; mortalitet, stroke, akut njurskada och livshotande eller allvarlig blödning. Det kombinerade effektmåttet, död och handikappande stroke, baseras på 1 660 patienter. Interventionsgruppen behandlades med kateterburen aortaklaffsimplantation (TAVI) med transfemoral access och kontrollgruppen behandlades med öppen klaffkirurgi (SAVR). I HTA-utlåtandet från Region Skåne har en förenklad Cochrane-metod använts för litteratursökning, relevans- och kvalitetsbedömning av litteraturen. Ingen separat GRADE-ning av primärstudierna är gjord i HTA-utlåtandet, då GRADE-bedömningar fanns tillgängliga i den systematiska översikten.

Två pågående studier har identifierats via Clinicaltrials.com. Den ena, en tysk multicenterstudie (DEDICATE-studien) jämför TAVI och SAVR, vid intermediär perioperativ risk och planeras vara slutförd 2023. Den andra, en amerikansk multicenterstudie, jämför TAVR (Transcatheter Aortic Valve Replacement) och SAVR vid låg risk och planeras vara slutförd 2021.

Saknas någon information i studierna?

Effektmåttet livskvalitet (mätt med HRQoL) saknas i den systematiska översikten. Studierna saknade även information avseende smärta och

återhämtningstid. Dessa två effektmått har framhållits som kritiskt viktiga inför val av intervention från patienter, vid en brukarmedverkan inför planeringen av SÖ:n.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.

HTA Skåne har genomfört en litteratursökning beträffande ekonomiska utvärderingar men ingen av de identifierade artiklarna bedömdes vara relevant för frågeställningen.

Referenser

1. Scherstén F, GM, Bjursten H, Koul S. Kateterburen behandling av aortastenos.[Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI).]. Malmö/Lund: Region Skåne, Skånes universitetssjukhus, HTA Skåne 2017-11-07.
2. Siemieniuk, RA, Agoritsas, T, Manja, V, Devji, T, Chang, Y, Bala, MM, et al. Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis at low and intermediate risk: systematic review and meta-analysis. BMJ (Clinical research ed). 2016; 354:i5130.
3. Reardon, MJ, Van Mieghem, NM, Popma, JJ, Kleiman, NS, Sondergaard, L, Mumtaz, M, et al. Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. The New England journal of medicine. 2017; 376(14):1321-31.

Versionshistorik

År	Ändring avser
2018	Kunskapsunderlag och prioritering i aktuell rekommendation har uppdaterats.

Rad: B07.01
Tillstånd: Uttalad, symtomgivande aortastenos hos person som bedöms ha så hög risk att öppen klaffkirurgi inte är lämplig
Åtgärd: Kateterburen aortaklaffsimplantation (TAVI)

Rekommendation

1	2	**3**	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad. Alternativa behandlingar saknas. Långtidsstudier över fem år saknas.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Uttalad, symtomgivande aortastenos är ett tillstånd med hög dödlighet om det lämnas utan behandling. Patienter med symtomgivande aortastenos har också uttalad påverkan på funktionsstatus och livskvalitet. Klaffkirurgi med hjärt-lungmaskin är standardbehandling hos de patienter som bedöms klara en sådan åtgärd. Under det senaste decenniet har kateterburen aortaklaffsimplantation (TAVI) utvecklats som ett alternativ till öppen kirurgi för patienter som på thoraxkonferens bedöms som inoperabla. Klaffen levereras då perkutant via arteria femoralis eller transapikalt via en liten vänstersidig thorakotomi.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid uttalad, symtomgivande aortastenos hos person som bedöms ha så hög risk att öppen klaffkirurgi inte är lämplig ger TAVI

- en absolut riskreduktion med 20 procentenheter på dödlighet efter ett år jämfört med medicinsk behandling och, hos 84 procent av patienterna, även ballongvidgning av aortaklaffen (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- en absolut riskreduktion med 21,8 procentenheter på dödlighet efter fem år jämfört med medicinsk behandling (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- en förbättring av livskvalitet med 26 steg mätt med Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) jämfört medicinsk behandling och, hos 84 procent av patienterna, även ballongvidgning av aortaklaffen (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

Uttalad, symtomgivande aortastenos är ett tillstånd med hög dödlighet, i studien var ettårsmortaliteten 50,7 procent i kontrollgruppen. Med TAVI reducerades den siffran till 30,7 procent. Motsvarande värden efter fem år var 93,6 procentenheter jämfört med 71,8 procentenheter.

En förändring i KCCQ på 20 steg motsvarar enligt tidigare studier stora kliniska förbättringar och är en oberoende prediktor för dödlighet och sjukvårdskostnader i en population av patienter med hjärtsvikt.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Interventionsgruppen hade en ökad incidens av stroke jämfört med kontrollgruppen (6,7 jämfört med 1,7 procent) efter 30 dagar. Här inkluderades både manifest stroke och transitorisk ischemisk attack (TIA). TAVI-gruppen hade också en ökad frekvens kärlkomplikationer jämfört med kontrollgruppen (30,7 jämfört med 5,0 procent) och fler blödningskomplikationer (16,8 jämfört med 3,9 procent) efter 30 dagar.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en randomiserad kontrollerad studie [1-3]. Slutsatserna baseras på 358 personer för effektmåtten mortalitet och livskvalitet. Interventionsgruppen randomiserades till TAVI och kontrollgruppen erhöll medicinsk behandling och, i 83,8 procent av fallen, även ballongvidgning av aortaklaffen.

Saknas någon information i studierna?

Det finns en publicerad randomiserad kontrollerad studie som belyser de viktiga effektmåtten mortalitet och livskvalitet. Eftersom effekten på mortalitet är uttalad och behandlingen nu är etablerad är det svårt att se att någon ytterligare randomiserad studie kommer att utföras mellan TAVI och medicinsk behandling. I referenslistan finns en systematisk översikt gällande livskvalitet och funktionsförändring i samband med TAVI för att belysa de observationsstudier som är genomförda i tillägg till den tabellerade randomiserade studien [4].

Hälsoekonomisk bedömning

Kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår är måttlig för TAVI jämfört med läkemedelsbehandling för patienter med uttalad symtomgivande aortastenos ej lämpade för öppen klaffkirurgi (viss hälsoekonomisk evidens).

Referenser

1. Leon, MB, Smith, CR, Mack, M, Miller, DC, Moses, JW, Svensson, LG, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. N Engl J Med. 2010; 363(17):1597-607.
2. Reynolds, MR, Magnuson, EA, Lei, Y, Leon, MB, Smith, CR, Svensson, LG, et al. Health-related quality of life after transcatheter aortic valve replacement in inoperable patients with severe aortic stenosis. Circulation. 2011; 124(18):1964-72.
3. Kapadia, SR, Leon, MB, Makkar, RR, Tuzcu, EM, Svensson, LG, Kodali, S, et al. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement compared with standard treatment for patients with inoperable aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. Lancet. 2015.
4. Kim, CA, Rasania, SP, Afilalo, J, Popma, JJ, Lipsitz, LA, Kim, DH. Functional status and quality of life after transcatheter aortic valve replacement: a systematic review (Structured abstract). Annals of internal medicine; 2014. p. 243-54.

Rad: B10.01
Tillstånd: Uttalad, inte symtomgivande aortainsufficiens samt nedsatt vänsterkammarfunktion eller slutdiastolisk

vänsterkammardiameter > 70–75 mm eller slutsystolisk vänsterkammardiameter > 50–55 mm Åtgärd: Klaffkirurgi

Rekommendation

1	**2**	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Tillståndet har en stor svårighetsgrad och alternativa behandlingar saknas.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

- Vid uttalad, inte symtomgivande aortainsufficiens och progredierande vänsterkammarförstoring (slutsystolisk vänsterkammardiameter > 50 mm, slutdiastolisk vänsterkammardiameter > 70 mm), eller nedsatt systolisk vänsterkammarfunktion (ejektionsfraktion < 55 procent) har kirurgisk behandling effekt (visst vetenskapligt stöd). Patienter som opereras innan eller så snart som dessa kriterier föreligger har en överlevnad jämförbar med jämnåriga friska personer [1].

Det saknas systematiska kunskapsöversikter och randomiserade studier på området. I observationsstudier har man funnit att när uttalad aortainsufficiens föreligger så progredierar asymtomatiska patienter till symtom, nedsatt systolisk vänsterkammarfunktion eller död med en risk på 3–6 procent per år [2, 3].

Flera studier har visat att överlevnaden efter kirurgi försämras när vänsterkammarens ejektionsfraktion sjunker under den normala. Både vänsterkammarens ejektionsfraktion och symtom ger oberoende information om prognosen. I detta skede försämras den förväntade överlevnaden också efter kirurgi [4]. Även vänsterkammarens slutdiastoliska volym predikterade prognosen (hjärtsvikt, försämrad ejektionsfraktion, död) [1, 5] och utvecklingen av subnormal ejektionsfraktion [3].

Vilka studier ingår i granskningen?

Socialstyrelsens bedömning 2015 är att slutsatserna från 2008 kvarstår och att det därför inte finns behov av ny litteratursökning.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Klodas, E, Enriquez-Sarano, M, Tajik, AJ, Mullany, CJ, Bailey, KR, Seward, JB. Aortic regurgitation complicated by extreme left ventricular dilation: long-term outcome after surgical correction. J Am Coll Cardiol. 1996; 27(3):670-7.
2. Dujardin, KS, Enriquez-Sarano, M, Schaff, HV, Bailey, KR, Seward, JB, Tajik, AJ. Mortality and morbidity of aortic regurgitation in clinical practice. A long-term follow-up study. Circulation. 1999; 99(14):1851-7.
3. Peter, M, Hoffmann, A, Parker, C, Luscher, T, Burckhardt, D. Progression of aortic stenosis. Role of age and concomitant coronary artery disease. Chest. 1993; 103(6):1715-9.
4. Chaliki, HP, Mohty, D, Avierinos, JF, Scott, CG, Schaff, HV, Tajik, AJ, et al. Outcomes after aortic valve replacement in patients with severe aortic regurgitation and markedly reduced left ventricular function. Circulation. 2002; 106(21):2687-93.
5. Baumgartner, H. Aortic stenosis: medical and surgical management. Heart. 2005; 91(11):1483-8.

Rad: B11.01
Tillstånd: Uttalad, symtomgivande, degenerativ mitralisinsufficiens, ejektionsfraktion ≤ 60 procent
Åtgärd: Klaffkirurgi

Rekommendation

1	**2**	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt men det finns en lång klinisk erfarenhet av åtgärden och effektiva alternativa behandlingar saknas.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Uttalad, symtomgivande, degenerativ mitralisinsufficiens, ejektionsfraktion ≤ 60 procent är ett tillstånd med ökad risk för död om det lämnas obehandlat. Behandlingen som erbjuds är kirurgi av mitralisklaffen. I möjligaste mån lagar man patientens egen klaff, så kallad plastik och om detta ej är möjligt ersätts klaffen med en protes.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av tidig kirurgisk behandling på död vid uttalad, symtomgivande mitralisinsufficiens med nedsatt vänsterkammarfunktion.

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att jämföra effekten av kirurgisk behandling på 30-dagars mortalitet mellan patienter med ejektionsfraktion > 30 procent och ejektionsfraktion ≤ 30 procent.

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av kirurgisk behandling på hjärthändelser (förmaksflimmer, hjärtsvikt och kardiovaskulär död) under fem år vid uttalad, symtomgivande mitralisinsufficiens med nedsatt vänsterkammarfunktion.

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av kirurgi på död efter tio år hos patienter med ejektionsfraktion > 60 procent jämfört med patienter med ejektionsfraktion < 50 procent.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

I studierna nämns ej komplikationerna till hjärtkirurgi men man nämner siffror som peroperativ mortalitet från 1 till 3 procent i olika patientmaterial. I övrigt är komplikationerna desamma som vid öppen hjärtkirurgi i allmänhet.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår fyra studier, alla observationsstudier [1-4]. Slutsatserna baseras på 262 personer för mortalitet, 14 582 personer för 30-dagarsmortalitet relaterat till ejektionsfraktion, 394 personer för hjärthändelser och 409 personer för tioårsöverlevnad relaterat till ejektionsfraktion.

Alla studier inkluderar patienter med uttalad mitralisinsufficiens, dominerande på basen av degenerativ sjukdom. Man har studerat hur kirurgisk intervention påverkar prognosen hos dessa patienter. Mitralisplastik är det vanligaste ingreppet. Medicinsk behandling i väntan på kirurgi är ofta använt som kontrollgrupp. Man har också studerat hur vänsterkammarfunktion och symtomatologi i sig påverkar prognosen hos denna patientgrupp.

Saknas någon information i studierna?

Det saknas randomiserade kontrollerade studier vad gäller alla effektmått. Det råder emellertid internationell samstämmighet kring effekten av klaffkirurgi vid uttalad, symtomgivande, degenerativ mitralisinsufficiens med ejektionsfraktion ≤ 60 procent och eftersom både europeiska och amerikanska riktlinjer redan har detta som mycket starka operationsindikationer är sådana studier i princip omöjliga att genomföra [5, 6].

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Samad, Z, Kaul, P, Shaw, LK, Glower, DD, Velazquez, EJ, Douglas, PS, et al. Impact of early surgery on survival of patients with severe mitral regurgitation. Heart. 2011; 97(3):221-4.

2. Haan, CK, Cabral, CI, Conetta, DA, Coombs, LP, Edwards, FH. Selecting patients with mitral regurgitation and left ventricular dysfunction for isolated mitral valve surgery. Ann Thorac Surg. 2004; 78(3):820-5.
3. Grigioni, F, Tribouilloy, C, Avierinos, JF, Barbieri, A, Ferlito, M, Trojette, F, et al. Outcomes in mitral regurgitation due to flail leaflets a multicenter European study. JACC Cardiovasc Imaging. 2008; 1(2):133-41.
4. Enriquez-Sarano, M, Tajik, AJ, Schaff, HV, Orszulak, TA, Bailey, KR, Frye, RL. Echocardiographic prediction of survival after surgical correction of organic mitral regurgitation. Circulation. 1994; 90(2):830-7.
5. Bonow, RO, Carabello, BA, Chatterjee, K, de Leon, AC, Jr., Faxon, DP, Freed, MD, et al. 2008 focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease). Endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. J Am Coll Cardiol. 2008; 52(13):e1-142.
6. Vahanian, A, Alfieri, O, Andreotti, F, Antunes, MJ, Baron-Esquivias, G, Baumgartner, H, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). Eur Heart J. 2012; 33(19):2451-96.

Rad: B12.01
Tillstånd: Uttalad, inte symtomgivande, degenerativ mitralisinsufficiens med tecken till sekundär hjärtpåverkan
Åtgärd: Klaffkirurgi

Rekommendation

1	2	**3**	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Tillståndet har en stor svårighetsgrad. Möjligheten att utföra klaffkirurgi minskar, och risken för död vid ingreppet ökar, när hjärtsviktssymtomen blir mer uttalade.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Uttalad, inte symtomgivande mitralisinsufficiens, med tecken till sekundär hjärtpåverkan, såsom nedsatt ejektionsfraktion ≤ 60 procent eller slutsystolisk vänsterkammardiameter > 40 mm eller förmaksflimmer eller pulmonell

hypertension med systoliskt lungartärtryck ≥ 50 mmHg, är ett tillstånd med ökad risk för död om det lämnas obehandlat. Symtomen kan klassificeras i fyra funktionsklasser med New York Heart Association (NYHA) Functional Classification. Funktionsgrupp NYHA II–IV beskriver ett tillstånd vars symtom varierar från måttlig till mycket stor svårighetsgrad.

Behandlingen som erbjuds är kirurgi av mitralisklaffen. I möjligaste mån lagar man patientens egen klaff, så kallad plastik, och om detta ej är möjligt ersätts klaffen med en protes.

Vid uttalad mitralisinsufficiens ger hjärtsviktssymtom ökad risk för död i samband med klaffkirurgi, den absoluta risken för död är 4,8 procentenheter högre i NYHA-klass IV än i NYHA-klass I. Vid uttalad mitralisinsufficiens ger hjärtsviktssymtom minskad möjlighet för mitralisplastik, personer i NYHA-klass I har 10 procentenheter större chans till mitralisplastikkirurgi än patienter i NYHA-klass III–IV.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av klaffkirurgi på hjärthändelser (förmaksflimmer, hjärtsvikt och kardiovaskulär död) under fem år vid uttalad, inte symtomgivande, degenerativ mitralisinsufficiens med tecken till sekundär hjärtpåverkan.

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av klaffkirurgi på död relaterat till förmaksflimmer, vänsterkammarstorlek och pulmonell hypertension vid uttalad, inte symtomgivande, degenerativ mitralisinsufficiens med tecken till sekundär hjärtpåverkan.

Emellertid rekommenderas klaffkirugi vid detta tillstånd i europeiska riktlinjer på basen av tillståndets svårighetsgrad och klinisk erfarenhet [1].

Sammantaget finns det indicier som talar för att tidig kirurgisk behandling med mitralisplastik är gynnsamt för prognosen för patienter med inte symtomgivande mitralisinsufficiens på basen av degenerativ klaffsjukdom.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Utöver ovan nämnda saknas information i studierna om biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår fem observationsstudier [2-6]. Slutsatserna baseras på 4 586 personer för mortalitet och andel mitralisplastiker relaterat till grad av hjärtsviktssymtom, 394 personer för hjärthändelser (förmaksflimmer, hjärtsvikt och kardiovaskulär död), 449 personer för mortalitet relaterat till förmaksflimmer, 739 personer för mortalitet relaterat till vänsterkammarstorlek och 437 personer för mortalitet relaterat till pulmonell hypertension.

Alla studier inkluderar patienter med uttalad mitralisinsufficiens på basen av degenerativ klaffsjukdom. En stor andel av patienterna är asymtomatiska. Studierna är designade för att närmare kartlägga när en asymtomatisk patient bör opereras för att få den mest gynnsamma prognosen. För att ta reda på

detta har man kartlagt hur hjärtsvikt, förmaksflimmer, vänsterkammarfunktion, vänsterkammarstorlek och pulmonell hypertension påverkar prognosen hos personer med mitralisinsufficiens. Man har också studerat hur kirurgisk intervention påverkar betydelsen av dessa olika faktorer. Medicinsk behandling i väntan på kirurgi är ofta använt som kontrollgrupp.

Saknas någon information i studierna?

Det saknas randomiserade kontrollerade studier som utvärderar effekten av klaffkirurgi på samtliga effektmått. Eftersom både europeiska och amerikanska riktlinjer redan har ej symtomgivande mitralisinsufficiens med tecken till sekundär hjärtpåverkan som mycket stark operationsindikation är sådana studier i princip omöjliga att genomföra [7, 8].

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of, C, European Association for Cardio-Thoracic, S, Vahanian, A, Alfieri, O, Andreotti, F, Antunes, MJ, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). Eur Heart J. 2012; 33(19):2451-96.
2. Barbieri, A, Bursi, F, Grigioni, F, Tribouilloy, C, Avierinos, JF, Michelena, HI, et al. Prognostic and therapeutic implications of pulmonary hypertension complicating degenerative mitral regurgitation due to flail leaflet: a multicenter long-term international study. Eur Heart J. 2011; 32(6):751-9.
3. Gillinov, AM, Mihaljevic, T, Blackstone, EH, George, K, Svensson, LG, Nowicki, ER, et al. Should patients with severe degenerative mitral regurgitation delay surgery until symptoms develop? Ann Thorac Surg. 2010; 90(2):481-8.
4. Grigioni, F, Avierinos, JF, Ling, LH, Scott, CG, Bailey, KR, Tajik, AJ, et al. Atrial fibrillation complicating the course of degenerative mitral regurgitation: determinants and long-term outcome. J Am Coll Cardiol. 2002; 40(1):84-92.
5. Grigioni, F, Tribouilloy, C, Avierinos, JF, Barbieri, A, Ferlito, M, Trojette, F, et al. Outcomes in mitral regurgitation due to flail leaflets a multicenter European study. JACC Cardiovasc Imaging. 2008; 1(2):133-41.
6. Tribouilloy, C, Grigioni, F, Avierinos, JF, Barbieri, A, Rusinaru, D, Szymanski, C, et al. Survival implication of left ventricular end-systolic diameter in mitral regurgitation due to flail leaflets a long-term follow-up multicenter study. J Am Coll Cardiol. 2009; 54(21):1961-8.
7. Bonow, RO, Carabello, BA, Chatterjee, K, de Leon, AC, Jr., Faxon, DP, Freed, MD, et al. 2008 focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular

heart disease). Endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. J Am Coll Cardiol. 2008; 52(13):e1-142.
8. Vahanian, A, Alfieri, O, Andreotti, F, Antunes, MJ, Baron-Esquivias, G, Baumgartner, H, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). Eur Heart J. 2012; 33(19):2451-96.

Rad: B13.01
Tillstånd: Degenerativ mitralisinsufficiens hos person som uppfyller operationsindikationer men inte är lämpad för öppen hjärtkirurgi
Åtgärd: Kateterburen ”edge-to-edge-behandling" med clips

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt på viktiga effektmått.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Mitralisinsufficiens är associerat med tilltagande vänsterkammardysfunktion och hjärtsvikt och brukar klassificeras som funktionell eller degenerativ. Vid degenerativ mitralisinsufficiens är klaffapparaten förändrad eller skadad och därigenom dysfunktionell. Kirurgisk behandling av mitralisinsufficiens är rutin för patienter med insufficiens grad 3/4 eller 4/4 och symtom, eller försämrad vänsterkammarfunktion, eller tilltagande vänsterkammardimensioner.

Kateterburen ”edge-to-edge-behandling” med clips är en alternativ behandlingsmetod som har utvecklats de senaste åren. Metoden innebär att man under generell anestesi går in med katetrar via vena femoralis och transseptalt till vänster förmak. Där fästs ett eller flera clips under guidning med genomlysning och transesofageal ekokardiografi. Clipsen fäster ihop främre och bakre klaffbladen och minskar därigenom insufficiensen.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av kateterburen ”edge-to-edge-behandling” med clips på mortalitet, livskvalitet, andel som genomgått mitralklaffkirurgi eller reoperation samt på det kombinerade effektmåttet frånvaro av död, kirurgi på grund av klaffdysfunktion och mitralisinsufficiens grad 3 eller 4, vid degenerativ mitralisinsufficiens hos person som uppfyller operationsindikationer men inte är lämpad för öppen hjärtkirurgi.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Beskrivna biverkningar innefattar bland annat blödningskomplikationer, hjärttamponad, kvarvarande förmaksseptumdefekt, embolisering och stroke samt postoperativ njursvikt. I studien EVEREST II sågs ingen skillnad i komplikationsfrekvens förutom ökad förekomst av blodtransfusion och förlängd respiratorvård i kirurgigruppen.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår fem studier, varav två är systematiska översikter [1, 2], två är randomiserade kontrollerade studier [3, 4] och en är en observationsstudie [5]. Slutsatserna baseras på 1 266 personer för 12-månadersmortalitet, 234 personer för 4-årsmortalitet, 309 personer för livskvalitet, 396 personer för andel som genomgått mitralklaffkirurgi eller reoperation samt 234 personer för det kombinerade effektmåttet frånvaro av död, kirurgi på grund av klaffdysfunktion och mitralisinsufficiens grad 3 eller 4.

En uppdaterad litteratursökning gjordes 2015-03-05. Socialstyrelsens bedömning är dock att slutsatserna är oförändrade.

Saknas någon information i studierna?

Det saknas randomiserade studier eller studier med adekvat kontrollgrupp som jämför kateterburen ”edge-to-edge-behandling” med clips gentemot medicinsk behandling.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Munkholm-Larsen, S, Wan, B, Tian, DH, Kearney, K, Rahnavardi, M, Dixen, U, et al. A systematic review on the safety and efficacy of percutaneous edge-to-edge mitral valve repair with the MitraClip system for high surgical risk candidates. Heart. 2014; 100(6):473-8.
2. Wan, B, Rahnavardi, M, Tian, DH, Phan, K, Munkholm-Larsen, S, Bannon, PG, et al. A meta-analysis of MitraClip system versus surgery for treatment of severe mitral regurgitation. Ann Cardiothorac Surg. 2013; 2(6):683-92.
3. Feldman, T, Foster, E, Glower, DD, Kar, S, Rinaldi, MJ, Fail, PS, et al. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. N Engl J Med. 2011; 364(15):1395-406.

4. Mauri, L, Foster, E, Glower, DD, Apruzzese, P, Massaro, JM, Herrmann, HC, et al. 4-year results of a randomized controlled trial of percutaneous repair versus surgery for mitral regurgitation. J Am Coll Cardiol. 2013; 62(4):317-28.
5. Reichenspurner, H, Schillinger, W, Baldus, S, Hausleiter, J, Butter, C, Schaefer, U, et al. Clinical outcomes through 12 months in patients with degenerative mitral regurgitation treated with the MitraClip(R) device in the ACCESS-EUrope Phase I trial. Eur J Cardiothorac Surg. 2013; 44(4):e280-8.

Rad: B14.01
Tillstånd: Funktionell mitralisinsufficiens hos person med betydande systolisk vänsterkammardysfunktion, där mitralisinsufficiensen bedöms ha betydelse för symtomen
Åtgärd: Kateterburen ”edge-to-edge-behandling" med clips

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt på viktiga effektmått.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Mitralisinsufficiens är associerat med tilltagande vänsterkammardysfunktion och hjärtsvikt och brukar klassificeras som funktionell eller degenerativ. Funktionell mitralisinsufficiens beror på dilatation av klaffringen sekundärt till ischemisk hjärtsjukdom, hjärtsvikt och dilaterad vänsterkammare. Kirurgisk behandling med klaffplastik eller klaffbyte rekommenderas för patienter med insufficiens grad 3/4 eller 4/4 och symtom eller försämrad vänsterkammarfunktion eller tilltagande vänsterkammardimensioner.

Kateterburen ”edge-to-edge-behandling” med clips är en alternativ behandlingsmetod som har utvecklats de senaste åren. Metoden innebär att man under generell anestesi går in med katetrar via vena femoralis och transseptalt till vänster förmak. Där fästs ett eller flera clips under guidning med genomlysning och transesofageal ekokardiografi. Clipsen fäster ihop främre och bakre klaffbladen och minskar därigenom insufficiensen.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av kateterburen ”edge-to-edge-behandling” med clips på mortalitet, livskvalitet, andel som genomgått mitralklaffkirurgi eller reoperation samt på det kombinerade effektmåttet frånvaro av död, kirurgi på grund av klaffdysfunktion och mitralisinsufficiens grad 3 eller 4, vid funktionell mitralisinsufficiens hos person med betydande systolisk vänsterkammardysfunktion, där mitralisinsufficiensen bedöms ha betydelse för symtomen.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Beskrivna biverkningar innefattar bland annat blödningskomplikationer, hjärttamponad, kvarvarande förmaksseptumdefekt, embolisering och stroke samt postoperativ njursvikt. I studien EVEREST II sågs ingen signifikant skillnad i komplikationsfrekvens förutom ökad förekomst av blodtransfusion och förlängd respiratorvård i kirurgigruppen.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår fyra studier, varav två är systematiska översikter [1, 2] och två randomiserade kontrollerade studier [3, 4]. Slutsatserna baseras på 1 012 personer för 12-månadersmortalitet, 234 personer för 4-årsmortalitet, 234 personer för livskvalitet, 234 personer för andel som genomgått mitralklaffkirurgi eller reoperation, 234 personer för det kombinerade effektmåttet frånvaro av död, kirurgi på grund av klaffdysfunktion och mitralisinsufficiens grad 3 eller 4.

En uppdaterad litteratursökning gjordes 2015-03-05. Socialstyrelsens bedömning är dock att slutsatserna är oförändrade.

Saknas någon information i studierna?

Det finns behov av randomiserade studier på patientgruppen med aktuellt tillstånd som jämför kateterburen ”edge-to-edge-behandling” med clips gentemot öppen kirurgi samt mot medicinsk behandling.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Munkholm-Larsen, S, Wan, B, Tian, DH, Kearney, K, Rahnavardi, M, Dixen, U, et al. A systematic review on the safety and efficacy of percutaneous edge-to-edge mitral valve repair with the MitraClip system for high surgical risk candidates. Heart. 2014; 100(6):473-8.
2. Wan, B, Rahnavardi, M, Tian, DH, Phan, K, Munkholm-Larsen, S, Bannon, PG, et al. A meta-analysis of MitraClip system versus surgery for treatment of severe mitral regurgitation. Ann Cardiothorac Surg. 2013; 2(6):683-92.
3. Feldman, T, Foster, E, Glower, DD, Kar, S, Rinaldi, MJ, Fail, PS, et al. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. N Engl J Med. 2011; 364(15):1395-406.

4. Mauri, L, Foster, E, Glower, DD, Apruzzese, P, Massaro, JM, Herrmann, HC, et al. 4-year results of a randomized controlled trial of percutaneous repair versus surgery for mitral regurgitation. J Am Coll Cardiol. 2013; 62(4):317-28.

Rad: B15.01
Tillstånd: Bioprotesimplantation i aorta
Åtgärd: Acetylsalicylsyra under de tre första månaderna

Rekommendation

1	2	3	4	5	**6**	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt på viktiga effektmått. Åtgärden är förhållandevis enkel och billig.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Under de första tre månaderna postoperativt efter insättande av en biologisk aortaklaffprotes är risken för tromboemboli förhöjd. För att minska risken för blodproppar som far iväg till hjärnan eller andra organ har profylaktiskt behandling med acetylsalicylsyra (ASA) använts för patienter utan förhöjd blödningsrisk.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av behandling med ASA under de tre första månaderna efter bioprotesimplantation i aorta på dödlighet, tromboembolier eller blödningar. Det finns endast en studie med tillräckligt stor studiepopulation vilken undersöker frågeställningen. Den studien har allvarliga begränsningar i studiekvaliten och därför bedöms det vetenskapliga underlaget som otillräckligt. Det finns dock klinisk erfarenhet av åtgärden.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Behandling med ASA ger ökad risk för blödningar, framför allt från magtarmkanalen. Även biverkningar i form av allergiska reaktioner förekommer.

Vilka studier ingår i granskningen?

Studien som ligger till grund för slutsatserna i detta dokument är en observationsstudie med ett stort patientunderlag i vilken tre grupper som behandlats med ASA, warfarin eller ASA i kombination med warfarin jämfördes [1].

Det finns två randomiserade studier som jämför perorala trombocythämmare med alternativ antikoagulationsbehandling under första postoperativa fasen efter insättande av biologisk aortaklaffprotes [2, 3]. Studierna är underdimensionerade och innehåller sammanlagt 268 patienter. Vidare finns en prospektiv icke-randomiserad studie [4], från ett sjukhus där patienterna beroende på vilken dag de opererades och den då opererande kirurgens övertygelse fick behandling med ASA (n = 108) eller warfarin (n = 141). Även denna studie är för liten med tanke på antalet händelser. Ovan nämnda studier har dock resultat kongruenta med studien av Brennan 2012 [1].

Saknas någon information i studierna?

Förmaksflimmer kan komma och gå och studien av Brennan [1] redovisar inte eventuellt tillkommande flimmer och eventuell förändrad terapi under tiden efter utskrivningen. Vidare har man utgått från rapporterade inläggningar med anledning av blödning eller tromboemboli. Framför allt rapportering av mindre komplicerade korta inläggningar kan ha fallerat från vissa sjukhus vilket författarna också kommenterar som en trolig underrapportering av mindre händelser. Detta tros dock inte ha påverkat jämförelsen mellan behandlingsgrupperna.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Brennan, JM, Edwards, FH, Zhao, Y, O'Brien, S, Booth, ME, Dokholyan, RS, et al. Early anticoagulation of bioprosthetic aortic valves in older patients: results from the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery National Database. J Am Coll Cardiol. 2012; 60(11):971-7.
2. Colli, A, Mestres, CA, Castella, M, Gherli, T. Comparing warfarin to aspirin (WoA) after aortic valve replacement with the St. Jude Medical Epic heart valve bioprosthesis: results of the WoA Epic pilot trial. The Journal of heart valve disease; 2007. p. 667-71.
3. Aramendi, JI, Mestres, CA, Martinez-Leon, J, Campos, V, Munoz, G, Navas, C. Triflusal versus oral anticoagulation for primary prevention of thromboembolism after bioprosthetic valve replacement (trac): prospective, randomized, co-operative trial. Eur J Cardiothorac Surg. 2005; 27(5):854-60.
4. Gherli, T, Colli, A, Fragnito, C, Nicolini, F, Borrello, B, Saccani, S, et al. Comparing warfarin with aspirin after biological aortic valve replacement: a prospective study. Circulation; 2004. p. 496-500.

Rad: B15.02
Tillstånd: Bioprotesimplantation i aorta
Åtgärd: Behandling med vitamin K-antagonister under de tre första månaderna

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	**7**	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt på viktiga effektmått.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Under de första tre månaderna postoperativt efter insättande av en biologisk aortaklaffprotes är risken för tromboemboli förhöjd. För att minska risken för blodproppar som far iväg till hjärnan eller andra organ har profylaktiskt behandling med vitamin K-antagonister använts för patienter utan förhöjd blödningsrisk.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av behandling med vitamin K-antagonister under de tre första månaderna efter bioprotesimplantation i aorta på dödlighet, tromboembolier och blödningar. Det finns endast en studie med tillräckligt stor studiepopulation vilken undersöker frågeställningen. Den studien har allvarliga begränsningar i studiekvaliten och därför bedöms det vetenskapliga underlaget som otillräckligt. Det finns dock klinisk erfarenhet av åtgärden.

Kombinationen warfarin och acetylsalicylsyra (ASA) visar en tendens till att ge en minskad förekomst av tromboembolier men till priset av en ökad blödningsrisk. Några säkra slutsatser går inte att dra eftersom det vetenskapliga underlaget är otillräckligt.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Behandling med vitamin K-antagonister jämfört med ingen sådan behandling ökar blödningsrisken.

Vilka studier ingår i granskningen?

Studien som ligger till grund för slutsatserna i detta dokument är en observationsstudie med ett stort patientunderlag i vilken tre grupper som behandlats med ASA, warfarin eller ASA i kombination med warfarin jämfördes [1].

Det finns två randomiserade studier som jämför perorala trombocythämmare med alternativ antikoagulationsbehandling under första postoperativa fasen efter insättande av biologisk aortaklaffprotes [2, 3]. Studierna är underdimensionerade och innehåller sammanlagt 268 patienter. Vidare finns en prospektiv icke-randomiserad studie [4], från ett sjukhus där patienterna beroende på vilken dag de opererades och den då opererande kirurgens övertygelse fick behandling med ASA (n = 108) eller warfarin (n = 141). Även denna studie är för liten med tanke på antalet händelser. Ovan nämnda studier har dock resultat kongruenta med studien av Brennan 2012 [1].

Saknas någon information i studierna?

Förmaksflimmer kan komma och gå och studien av Brennan [1] redovisar inte eventuellt tillkommande flimmer och eventuell förändrad terapi under tiden efter utskrivningen. Vidare har man utgått från rapporterade inläggningar med anledning av blödning eller tromboemboli. Framför allt rapportering av mindre komplicerade korta inläggningar kan ha fallerat från vissa sjukhus vilket författarna också kommenterar som en trolig underrapportering av mindre händelser. Detta tros dock inte ha påverkat jämförelsen mellan behandlingsgrupperna.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Brennan, JM, Edwards, FH, Zhao, Y, O'Brien, S, Booth, ME, Dokholyan, RS, et al. Early anticoagulation of bioprosthetic aortic valves in older patients: results from the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery National Database. J Am Coll Cardiol. 2012; 60(11):971-7.
2. Colli, A, Mestres, CA, Castella, M, Gherli, T. Comparing warfarin to aspirin (WoA) after aortic valve replacement with the St. Jude Medical Epic heart valve bioprosthesis: results of the WoA Epic pilot trial. The Journal of heart valve disease; 2007. p. 667-71.
3. Aramendi, JI, Mestres, CA, Martinez-Leon, J, Campos, V, Munoz, G, Navas, C. Triflusal versus oral anticoagulation for primary prevention of thromboembolism after bioprosthetic valve replacement (trac): prospective, randomized, co-operative trial. Eur J Cardiothorac Surg. 2005; 27(5):854-60.
4. Gherli, T, Colli, A, Fragnito, C, Nicolini, F, Borrello, B, Saccani, S, et al. Comparing warfarin with aspirin after biological aortic valve replacement: a prospective study. Circulation; 2004. p. 496-500.

Rad: B16.01
Tillstånd: Bioprotesimplantation i mitralis
Åtgärd: Behandling med vitamin K-antagonister under de tre första månaderna

Rekommendation

1	2	3	4	5	**6**	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt på viktiga effektmått.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Under de tre första månaderna efter mitralisklaffkirurgi med biologisk klaffprotes är risken för tromboemboli förhöjd. För att minska risken för tromboembolier, hos patienter utan hög risk för blödning, har behandling med vitamin K-antagonister använts eftersom förmaksflimmer är vanligt förekommande i denna patientgrupp.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av behandling med vitamin K-antagonister under de tre första månaderna efter bioprotesimplantation i mitralis på dödlighet, tromboembolier och blödningar. Det finns endast en observationsstudie för den aktuella frågeställningen och denna har allvarliga begränsningar i studiekvaliten. Därför bedöms det vetenskapliga underlaget som otillräckligt.

För att minska risken för blodpropp vid eller på klaffen behandlar man, under de första tre månaderna efter implantationen, med blodförtunnande medel, vitamin K-antagonister eller ASA. För denna tidsperiod finns ett otillräckligt vetenskapligt underlag för att bedöma effekten av antitrombotisk behandling. Europeiska riktlinjer förespråkar dock ASA under de första tre månaderna efter implantation av aortaklaffsprotes och vitamin K-antagonister under tre månader efter mitralisklaffsprotes [1]. Behandling under de tre första månaderna värderas i två andra tillstånd- och åtgärdspar i de nationella riktlinjerna för hjärtsjukvård.

Från 90 dagar postoperativt anges i europeiska riktlinjer [1] att evidens för behandling med trombocythämmare helt saknas och således saknas indikation. Amerikanska riktlinjer [2] föreslår livslång behandling med ASA baserat på en rimlighetsbedömning. Det vetenskapliga underlaget för dessa rekommendationer uppfattas som otillräckligt [1, 2].

Underlag för evidensbaserad terapi för att minska den redan låga risken för trombotiska komplikationer efter insättande av bioprotes saknas. Risken för komplikationer av behandlingen är låg men behandlingseffekten är osäker och den potentiella nyttan av behandlingen är liten.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

En oönskad effekt är ökad risk för blödningar. Uttryckt som linearized rates var händelserna mer än dubblerade för patienterna behandlade med vitamin K-antagonister och 22 procent av blödningarna gav dödlig utgång.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en retrospektiv observationsstudie [3] med tillräckligt många patientår. Studien är dock inte randomiserad och man kan förvänta sig en avgörande selektionsbias. Inga randomiserade studier finns.

Behandling med vitamin K-antagonister under de 90 första dagarna postoperativt efter implantation av biologisk mitralisklaffprotes var oklart kopplat till mortalitet men förenat med en reducerad förekomst av tromboembolier jämfört med utan sådan behandling. Förekomsten av blödningar var avsevärt högre i den behandlade gruppen.

Saknas någon information i studierna?

Mortalitet i respektive grupp (med eller utan behandling med vitamin K-antagonister) är inte redovisat i studien. Det saknas randomiserade studier.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Vahanian, A, Alfieri, O, Andreotti, F, Antunes, MJ, Baron-Esquivias, G, Baumgartner, H, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). Eur Heart J. 2012; 33(19):2451-96.
2. Nishimura, RA, Otto, CM, Bonow, RO, Carabello, BA, Erwin, JP, 3rd, Guyton, RA, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2014; 129(23):e521-643.
3. Heras, M, Chesebro, JH, Fuster, V, Penny, WJ, Grill, DE, Bailey, KR, et al. High risk of thromboemboli early after bioprosthetic cardiac valve replacement. J Am Coll Cardiol. 1995; 25(5):1111-9.

Rad: B17.01
Tillstånd: Bioprotesimplantation i aorta eller mitralis
Åtgärd: Acetylsalicylsyra i lågdos under mer än tre månader

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	**10**	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt på viktiga effektmått och åtgärden ger en ökad blödningsrisk.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Bioproteser är framställda av djurklaffar, ofta från gris, eller perikard från oxe, där materialet behandlats, denaturerats och monteras på någon typ av klaffstruktur eller skelett. Bioprotesens yta är vävnadsvänlig och protesen kräver därför inte, som mekaniska klaffar, livslång antikoagulationsbehandling för att förhindra proppbildning i anslutning till klaffen. Under de första månaderna efter isättning av en bioprotes föreligger en något ökad risk för blodproppsbildning. Denna risk är mellan 1 och 2 procent under det första året [1] och i storleksordningen 1 procent per år fortsättningsvis. När bioprotesen är inläkt och epitelialiserad, vilket beräknas ta tre månader, anses trombosrisken vara mycket liten [1].

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av acetylsalicylsyra (ASA) i lågdos under mer än tre månader efter bioprotesimplantation i aorta eller mitralis.

För att minska risken för blodpropp vid eller på klaffen behandlar man, under de första tre månaderna efter implantationen, med blodförtunnande medel, vitamin K-antagonister eller ASA. För denna tidsperiod finns ett otillräckligt vetenskapligt underlag för att bedöma effekten av antitrombotisk behandling. Europeiska riktlinjer förespråkar dock ASA under de första tre månaderna efter implantation av aortaklaffsprotes och vitamin K-antagonister under tre månader efter mitralisklaffsprotes [2]. Behandling under de tre första månaderna värderas i två andra tillstånd- och åtgärdspar i de nationella riktlinjerna för hjärtsjukvård.

Från 90 dagar postoperativt anges i europeiska riktlinjer [2] att evidens för behandling med trombocythämmare helt saknas och således saknas indikation. Amerikanska riktlinjer [3] föreslår livslång behandling med ASA baserat

på en rimlighetsbedömning. Det vetenskapliga underlaget för dessa rekommendationer uppfattas som otillräckligt [2, 3].

Underlag för evidensbaserad terapi för att minska den redan låga risken för trombotiska komplikationer efter insättande av bioprotes saknas. Risken för komplikationer av behandlingen är låg men behandlingseffekten är osäker och den potentiella nyttan av behandlingen är liten.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

ASA i lågdos medför en låg blödningsrisk, 1–2 allvarliga blödningar per tusen patienter och år [4].

Vilka studier ingår i granskningen?

Vid granskningen kunde ingen relevant systematisk översikt eller metaanalys identifieras och inga randomiserade studier. Granskningen baseras på internationella riktlinjer.

Saknas någon information i studierna?

Både randomiserade studier och registerstudier saknas.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Sun, JC, Davidson, MJ, Lamy, A, Eikelboom, JW. Antithrombotic management of patients with prosthetic heart valves: current evidence and future trends. Lancet. 2009; 374(9689):565-76.
2. Vahanian, A, Alfieri, O, Andreotti, F, Antunes, MJ, Baron-Esquivias, G, Baumgartner, H, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). Eur Heart J. 2012; 33(19):2451-96.
3. Nishimura, RA, Otto, CM, Bonow, RO, Carabello, BA, Erwin, JP, 3rd, Guyton, RA, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2014; 129(23):e521-643.
4. Sutcliffe, P, Connock, M, Gurung, T, Freeman, K, Johnson, S, Kandala, NB, et al. Aspirin for prophylactic use in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: a systematic review and overview of reviews. Health Technol Assess. 2013; 17(43):1-253.

Rad: B18.01
Tillstånd: Tillstånd som föranleder långvarig behandling med vitamin K-antagonister
Åtgärd: Självmonitorering och självadministrering

Rekommendation

1	2	3	**4**	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad. Kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår bör vara låg för åtgärden jämfört med test vid antikoagulationsmottagning. Behandlingen rekommenderas endast för selekterade personer.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Oral antikoagulationsbehandling med vitamin K-antagonister minskar risken för tromboemboliska händelser hos personer med en ökad benägenhet för att bilda blodproppar, till exempel hos dem som har genomgått klaffbyten. För att behandlingen ska ha effekt måste dock INR (International normalized ratio) hållas inom ett snävt terapeutiskt intervall (INR 2–3), vilket kräver regelbundna kontroller och lämpliga justeringar av dosen.

I Sverige är andelen INR-värden inom målområdet i rutinsjukvård cirka 70–75 procent hos patienterna (vid 34 medicinkliniker) enligt beräkningsmetoden time-in-range (TIR) beskriven av Rosendaal et al. [1].

Införandet av bärbara testenheter (point-of-care enheter) för självtest i hemmet har underlättat för patienter under långvarig oral antikoagulationsbehandling. Patienter som självtestar kan antingen ringa en klinik för att få veta lämplig dosjustering utifrån sitt testresultat (självmonitorering) eller själva anpassa sin medicin enligt ett fastslaget INR-schema (självmonitorering + självadministrering). Vid självtestning och egenvård har man i studier sett en förbättring av TIR, mestadels från nivåer på 50–60 procent upp till i vissa studier 80 procent.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid tillstånd som föranleder långvarig behandling med vitamin K-antagonister ger självmonitorering och självadministrering

- 49 procents minskad risk för tromboembolism jämfört med sedvanlig behandling (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- ingen effekt på mortalitet jämfört med sedvanlig behandling (måttligt starkt vetenskapligt underlag)

- ingen effekt på allvarliga blödningar jämfört med sedvanlig behandling (starkt vetenskapligt underlag)
- ökad time-in-range efter ett år (5,13 procent, p = 0,02) för förmaksflimmerpatienter men inte för klaffpatienter jämfört med sedvanlig behandling (begränsat vetenskapligt underlag).

Effekten av åtgärden med avseende på tromboembolism är klinisk relevant och kvarstår för patienter yngre än 55 år, de som själva justerade dosen (till skillnad från dem som fick dosen justerad av vårdpersonal efter självtestningen) eller de som hade mekaniska klaffar.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Alla antikoagulantia ökar risken för blödningar. Men det framkommer inget i de granskade studierna som tyder på att blödningsrisken skulle vara högre för patienter som själv monitorerar sin behandling, givet att de får adekvat utbildning.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en systematisk översikt i form av en metaanalys inkluderande elva randomiserade studier från USA, Tyskland, Danmark, Nederländerna, Storbritannien, Österrike, Spanien och Kanada [2]. Studierna publicerades mellan 2000 och 2010. Deltagarrekryteringen pågick från 1992 till 2006. Deltagarna i interventionsgruppen var i genomsnitt 1,7 år yngre än de i kontrollgruppen (64,2 [standard deviation (SD)11,7] år vs 65,9 [SD 10,5] år, p < 0,0001). Åldersspannet var brett: 17–94 år. Deltagarna följdes i genomsnitt i knappt 2 år (SD 1,22, max 5,17 år).

Mer än en tredjedel av deltagarna hade en mekanisk hjärtklaff inopererad, i en studie ingick endast patienter med denna indikation. Över hälften av deltagarna hade förmaksflimmer, i en studie ingick endast patienter med denna indikation.

Systemen Coaguchek (Roche Diagnostics, Basel, Switzerland), Pro time microcoagulation (ITC Nexus Dx, Edison, NJ USA), och Coumatrak monitor (Du Pont Pharmaceuticals, Wilmington, DE, USA) användes för självmonitoreringen.

Ytterligare en randomiserad studie publicerades 2015 [3]. Socialstyrelsen anser dock inte att den studien förändrar slutsatserna som drogs utifrån den systematiska översikt som ingick i granskningen.

Saknas någon information i studierna?

Ingen relevant information saknas i studierna.

Hälsoekonomisk bedömning

Mycket begränsad evidens tyder på att självmonitorering är kostnadsbesparande. För de som önskar självmonitorering bör kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår vara låg jämfört med test vid antikoagulationsmottagning (kalkylerad).

Referenser

1. Kortke, H, Korfer, R. International normalized ratio self-management after mechanical heart valve replacement: is an early start advantageous? Ann Thorac Surg. 2001; 72(1):44-8.
2. Heneghan, C, Ward, A, Perera, R, Self-Monitoring Trialist, C, Bankhead, C, Fuller, A, et al. Self-monitoring of oral anticoagulation: systematic review and meta-analysis of individual patient data. Lancet. 2012; 379(9813):322-34.
3. Matchar, DB, Love, SR, Jacobson, AK, Edson, R, Uyeda, L, Phibbs, CS, et al. The impact of frequency of patient self-testing of prothrombin time on time in target range within VA Cooperative Study #481: The Home INR Study (THINRS), a randomized, controlled trial. J Thromb Thrombolysis. 2015; 40(1):17-25.

Rad: B19.01
Tillstånd: Mekanisk eller biologisk klaffprotes och tromboembolisk händelse trots adekvat behandling med vitamin K-antagonister
Åtgärd: Lågdos acetylsalicylsyra alternativt dipyramidol som tillägg

Rekommendation

1	2	**3**	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor svårighetsgrad. Åtgärden har effekt och underbehandling råder.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Antikoagulationsbehandling med vitamin K-antagonister ges standardmässigt till patienter med mekaniska klaffproteser. Trots ett flertal studier som redovisat sänkt förekomst av tromboemboliska händelser med samtidig tilläggsbehandling med acetylsalicylsyra (ASA) eller dipyramidol har denna strategi inte fått genomslag.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid mekanisk eller biologisk klaffprotes och tromboembolisk händelse trots adekvat behandling med vitamin K-antagonister ger tillägg av ASA alternativt dipyramidol

- en mortalitetsminskning med 23 händelser per 1 000 patientår jämfört med enbart warfarinbehandling (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- en minskning med 37 tromboemboliska händelser per 1 000 patientår jämfört med enbart warfarinbehandling (starkt vetenskapligt underlag)
- en ökning med 19 större blödningar per 1 000 patientår jämfört med enbart warfarinbehandling (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

Effekterna bedöms som kliniskt relevanta och varaktiga.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden ger ökad blödningsrisk, se ovan.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en systematisk översikt (Cochrane) i form av en metaanalys inkluderande 13 randomiserade studier. Slutsatserna baseras på 4 122 patienter för död och tromboemboliska händelser och 3 856 patienter för större blödningar [1].

I studierna förekom patienter med både mekaniska och biologiska klaffproteser i olika positioner. I några studier genomfördes samtidig kranskärlskirurgi. Man fann inga tecken till olika resultat i tidiga studier från 70-talet jämfört med senare studier från 2000-talet. Effekten av ASA är likvärdig med den av dipyramidol. Redovisningen av randomiseringsproceduren är skiftande och enbart tre studier var dubbelblinda (det vill säga att varken patienten eller behandlande personal kände till om patienten fick aktiv behandling eller placebo). Endast tre av studierna hade oberoende bedömning av händelserna.

Saknas någon information i studierna?

Studier av effekten på livskvalitet saknas.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Massel, DR, Little, SH. Antiplatelet and anticoagulation for patients with prosthetic heart valves. Cochrane Database Syst Rev. 2013; 7:CD003464.

Rad: B20.01
Tillstånd: Person med låg risk för stroke och tillfälligt uppehåll i antikoagulationsbehandling
Åtgärd: Lågmolekylärt heparin

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	**9**	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Tillståndet har en liten svårighetsgrad. Risken för att få stroke under denna begränsade tid är mycket liten för den studerade populationen. Behandlingen ökar risken för blödning.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en liten svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av heparin/lågmolekylärt heparin vid låg risk för stroke och tillfälligt uppehåll i antikoagulationsbehandling.

Dosering av heparin/lågmolekylärt heparin är inte studerad i detalj och värdet av att mäta antiXa-aktiviteten är oklart.

Patienter som behandlas med vitamin K-antagonister och behöver genomgå kirurgiska procedurer kan ibland behöva ett lägre INR-värde (INR = International normalized ratio) än det terapeutiska. Vid större kirurgiska ingrepp behöver INR som regel vara < 1,5 [1, 2]. Vid andra ingrepp, till exempel tandläkarbehandling, kataraktkirurgi och diagnostisk endoskopi, kan ingreppen utföras under pågående behandling med terapeutiska behandlingsnivåer [3].

Många olika strategier finns beskrivna för hur behandling med vitamin K-antagonister ska skötas i samband med kirurgi och invasiva ingrepp [3]. Ofta är kvaliteten på rapporterna låg och därmed blir också bevisvärdet lågt.

Trombosrisken kan uppskattas utifrån en systematisk översikt till 0,4 procent med warfarin, 0,6 procent utan warfarin, och 0–0,6 procent med heparin/lågmolekylärt heparin när patienter som står under långvarig behandling med perorala antikoagulantia behöver överbryggande antikoagulationsbehandling i operativa situationer [3].

Två studier har undersökt risken för arteriell trombos hos patienter med hög risk för trombos och som temporärt behöver göra uppehåll med warfarin under skydd av lågmolekylärt heparin [4, 5]. Båda undersökningarna noterade en trombosfrekvens på cirka en procent och större blödningar hos 2–5 procent. I en genomgång av litteraturen av Seshadri et al. [6] har heparin och lågmolekylärt heparin bedömts som effektiva och säkra för patienter med mekanisk hjärtklaff och behov av temporärt uppehåll med warfarin.

Vilka studier ingår i granskningen?

Socialstyrelsens bedömning 2015 är att slutsatserna från 2008 kvarstår och att det därför inte finns behov av ny litteratursökning.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Läkemedelsverket. Profylax mot och reversering av blödning orsakad av antivitamin K (AVK) läkemedel. Bakgrundsinformation. 2006:
2. Läkemedelsverket. Profylax mot och reversering av blödning orsakad av antivitamin K (AVK) läkemedel. Behandlingsrekommendationer. 2006:
3. Dunn, AS, Turpie, AG. Perioperative management of patients receiving oral anticoagulants: a systematic review. Arch Intern Med. 2003; 163(8):901-8.
4. Douketis, JD, Johnson, JA, Turpie, AG. Low-molecular-weight heparin as bridging anticoagulation during interruption of warfarin: assessment of a standardized periprocedural anticoagulation regimen. Arch Intern Med. 2004; 164(12):1319-26.
5. Kovacs, MJ, Kearon, C, Rodger, M, Anderson, DR, Turpie, AG, Bates, SM, et al. Single-arm study of bridging therapy with low-molecular-weight heparin for patients at risk of arterial embolism who require temporary interruption of warfarin. Circulation. 2004; 110(12):1658-63.
6. Seshadri, N, Goldhaber, SZ, Elkayam, U, Grimm, RA, Groce, JB, 3rd, Heit, JA, et al. The clinical challenge of bridging anticoagulation with low-molecular-weight heparin in patients with mechanical prosthetic heart valves: an evidence-based comparative review focusing on anticoagulation options in pregnant and nonpregnant patients. Am Heart J. 2005; 150(1):27-34.

Rad: B21.01

Tillstånd: Person med hög risk för stroke och tillfälligt uppehåll i antikoagulationsbehandling

Åtgärd: Lågmolekylärt heparin

Rekommendation

1	2	**3**	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor svårighetsgrad. Risken för stroke är hög och alternativa behandlingar saknas.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

- Vid hög risk för trombos och tillfälligt uppehåll med vitamin K-antagonister, ger behandling med heparin/lågmolekylärt heparin effekt (visst vetenskapligt underlag).

Det finns inget säkert vetenskapligt underlag för att behandla patienter med låg risk för trombos med heparin/lågmolekylärt heparin om de tillfälligt behöver göra uppehåll med vitamin K-antagonister. Dosering av heparin/lågmolekylärt heparin är inte studerad i detalj och värdet av att mäta antiXa-aktiviteten är oklart.

Patienter som behandlas med vitamin K-antagonister och behöver genomgå kirurgiska procedurer kan ibland behöva ett lägre INR-värde (INR = International normalized ratio) än det terapeutiska. Vid större kirurgiska ingrepp behöver INR som regel vara < 1,5 [1, 2]. Vid andra ingrepp, till exempel tandläkarbehandling, kataraktkirurgi och diagnostisk endoskopi, kan ingreppen utföras under pågående behandling med terapeutiska behandlingsnivåer [3].

Många olika strategier finns beskrivna för hur behandling med vitamin K-antagonister ska skötas i samband med kirurgi och invasiva ingrepp [3]. Ofta är kvaliteten på rapporterna låg och därmed blir också bevisvärdet lågt.

Förekomsten av trombos vid uppehåll i behandlingen med vitamin K-antagonister hos patienter med hög risk för trombos, till exempel mekanisk hjärtklaff eller förmaksflimmer på grund av sekundärprevention, är 5–10 procent per år [4, 5]. Omräknat till daglig trombosrisk blir det 0,014–0,027 procent per dag. Risken för en stor postoperativ blödning har uppskattats till 2–4 procent [3].

Trombosrisken kan uppskattas utifrån en systematisk översikt till 0,4 procent med warfarin, 0,6 procent utan warfarin, och 0–0,6 procent med heparin/lågmolekylärt heparin när patienter som står under långvarig behandling med perorala antikoagulantia behöver överbryggande antikoagulationsbehandling i operativa situationer [3].

Två studier har undersökt risken för arteriell trombos hos patienter med hög risk för trombos och som temporärt behöver göra uppehåll med warfarin under skydd av lågmolekylärt heparin [6, 7]. Båda undersökningarna noterade en trombosfrekvens på cirka 1 procent och större blödningar hos 2–5 procent. I en genomgång av litteraturen av Seshadri et al. [8] har heparin och lågmolekylärt heparin bedömts som effektivt och säkert för patienter med mekanisk hjärtklaff och behov av temporärt uppehåll med warfarin.

Vilka studier ingår i granskningen?

Socialstyrelsens bedömning 2015 är att slutsatserna från 2008 kvarstår och att det därför inte finns behov av ny litteratursökning.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Läkemedelsverket. Profylax mot och reversering av blödning orsakad av antivitamin K (AVK) läkemedel. Bakgrundsinformation. 2006:
2. Läkemedelsverket. Profylax mot och reversering av blödning orsakad av antivitamin K (AVK) läkemedel. Behandlingsrekommendationer. 2006:
3. Dunn, AS, Turpie, AG. Perioperative management of patients receiving oral anticoagulants: a systematic review. Arch Intern Med. 2003; 163(8):901-8.
4. Cannegieter, SC, Rosendaal, FR, Briet, E. Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. Circulation. 1994; 89(2):635-41.
5. Go, AS, Hylek, EM, Phillips, KA, Chang, Y, Henault, LE, Selby, JV, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. JAMA. 2001; 285(18):2370-5.
6. Douketis, JD, Johnson, JA, Turpie, AG. Low-molecular-weight heparin as bridging anticoagulation during interruption of warfarin: assessment of a standardized periprocedural anticoagulation regimen. Arch Intern Med. 2004; 164(12):1319-26.
7. Kovacs, MJ, Kearon, C, Rodger, M, Anderson, DR, Turpie, AG, Bates, SM, et al. Single-arm study of bridging therapy with low-molecular-weight heparin for patients at risk of arterial embolism who require temporary interruption of warfarin. Circulation. 2004; 110(12):1658-63.
8. Seshadri, N, Goldhaber, SZ, Elkayam, U, Grimm, RA, Groce, JB, 3rd, Heit, JA, et al. The clinical challenge of bridging anticoagulation with low-molecular-weight heparin in patients with mechanical prosthetic heart valves: an evidence-based comparative review focusing on anticoagulation options in pregnant and nonpregnant patients. Am Heart J. 2005; 150(1):27-34.

Rad: B22.01
Tillstånd: Symtomgivande hypertrofisk kardiomyopati med utflödesobstruktion, trots adekvat läkemedelsbehandling
Åtgärd: Alkoholablation

Rekommendation

1	2	3	4	**5**	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor svårighetsgrad. Effekten av åtgärden är likvärdig med kirurgisk myektomi men med ett större pacemakerbehov hos alkoholabladerade personer. Långtidsdata saknas för alkoholablation.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Vid behandling av läkemedelsrefraktära symtom hos patienter med hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati, har kirurgisk resektion av muskulatur i septum (myektomi) betraktats som förstahandsbehandling, utvärderat i nationella riktlinjer från 2008. Sedan 1995 har så kallad alkoholablation av septum utvecklats till en alternativ behandling. Eftersom ingreppet är mindre invasivt (kateterburen teknik) har metoden fått snabb spridning, speciellt i Europa, där behandling med myektomi har minskat i motsvarande grad. Syftet är att belysa det aktuella evidensläget för metoden alkoholablation.

Kirurgisk myektomi anses vara ”gold standard” vid behandling av hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati, mot vilken andra terapier ska jämföras. Därför har denna utredning av septal alkoholablation utförts som en jämförande metaanalys mellan dessa metoder [1].

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid symtomgivande hypertrofisk kardiomyopati med utflödesobstruktion, trots adekvat läkemedelsbehandling, ger alkoholablation

- en likvärdig effekt på mortalitet jämfört med kirurgisk myektomi (begränsat vetenskapligt underlag)
- en likvärdig effekt på plötslig hjärtdöd jämfört med kirurgisk myektomi (begränsat vetenskapligt underlag)
- en likvärdig förbättring av funktionsklass enligt New York Heart Association (NYHA) Functional Classification jämfört med kirurgisk myektomi (begränsat vetenskapligt underlag)

- en minskning av LVOT-gradienten på i genomsnitt 55 mmHg (från 77 till 22 mmHg), jämfört med 64 mmHg (från 67 till 3 mmHg) efter kirurgisk myektomi (begränsat vetenskapligt underlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Patienter som genomgick alkoholablation hade behov av nyimplantation av pacemaker i 11 procent av fallen på grund av höggradigt AV-block, jämfört med 5 procent efter myektomi [1]. Senare studier har visat på behov av pacemaker i 10–20 procent av fallen efter ablation [2-5].

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en metaanalys av 27 observationsstudier [1]. Slutsatserna baseras på 4 000 personer för mortalitet, 4 000 personer för plötslig hjärtdöd, 3 061 personer för NYHA-klass och 2 685 personer för LVOT-gradient. I metaanalysen utvärderades behandling med alkoholablation jämfört med myektomi. Sammanlagt ingår 27 studier, 8 efter genomförd myektomi och 19 efter ablationsbehandling. Bortfall (lost to follow-up) var 1,6 procent i ablationsgruppen och 3,1 procent i myektomigruppen. Ablationsgruppen var äldre, 55 vs 44 år ($p < 0,001$) och hade tunnare septum före åtgärd, 21 mm, jämfört med 23 mm i myektomigruppen ($p < 0,001$). Follow up var kortare för ablationsgruppen, median 51 patientår, jämfört med 1 266 patientår i myektomigruppen ($p < 0,001$). LVOT-gradienten preoperativt skilde sig inte signifikant, 67 mmHg i myektomigruppen jämfört med 77 mmHg i ablationsgruppen ($p = 0,13$). NYHA-klass vid baseline var i medeltal 2,8 i båda grupperna. Ingen av de ingående studierna är randomiserade, det är observationsstudier från ett eller flera centra som utvärderat antingen myektomi eller alkoholablation som metod. Ett metodologiskt problem är att alkoholablation har genomgått en teknisk utveckling sedan den introducerades, vilket kan göra det vanskligt att jämföra de tidigaste studierna med dagens resultat. Myektomi har utförts i cirka 50 år och har inte genomgått samma förändring de senaste åren.

Ytterligare fyra senare publicerade studier [2-5] med sammanlagt 1 286 patienter visar liknande resultat som ovanstående metaanalys avseende överlevnad och symtomlindring. Jämfört med metaanalysen visar dessa studier ett något större pacemakerbehov, 10–20 procent (jämfört med 11 procent i metaanalysen), och något bättre effekt på LVOT-gradienten, 58–71 mmHg före och 3–12 mmHg efter ablation (jämfört med 22 mmHg efter ablation i metaanalysen).

Saknas någon information i studierna?

Prospektiva mortalitetsstudier saknas på effekten av alkoholablation (och myektomi), dessutom saknas det en studie på randomiserad behandling med alkoholablation jämfört med myektomi. I dagsläget saknas också studier på alkoholablation med samma långa uppföljningstider som efter myektomi.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Leonardi, RA, Kransdorf, EP, Simel, DL, Wang, A. Meta-analyses of septal reduction therapies for obstructive hypertrophic cardiomyopathy: comparative rates of overall mortality and sudden cardiac death after treatment. Circ Cardiovasc Interv. 2010; 3(2):97-104.
2. Jensen, MK, Almaas, VM, Jacobsson, L, Hansen, PR, Havndrup, O, Aakhus, S, et al. Long-term outcome of percutaneous transluminal septal myocardial ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a Scandinavian multicenter study. Circ Cardiovasc Interv. 2011; 4(3):256-65.
3. Jensen, MK, Prinz, C, Horstkotte, D, van Buuren, F, Bitter, T, Faber, L, et al. Alcohol septal ablation in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy: low incidence of sudden cardiac death and reduced risk profile. Heart. 2013; 99(14):1012-7.
4. Leonardi, RA, Townsend, JC, Patel, CA, Wolf, BJ, Todoran, TM, Powers, ER, et al. Alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy: outcomes in young, middle-aged, and elderly patients. Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions. 2013; 82(5):838-45.
5. Sorajja, P, Ommen, SR, Holmes, DR, Jr., Dearani, JA, Rihal, CS, Gersh, BJ, et al. Survival after alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Circulation. 2012; 126(20):2374-80.

Rad: B22.02
Tillstånd: Symtomgivande hypertrofisk kardiomyopati med utflödesobstruktion, trots adekvat läkemedelsbehandling
Åtgärd: Kirurgisk myektomi

Rekommendation

1	2	3	**4**	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor svårighetsgrad och åtgärden har effekt.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

- Vid läkemedelsrefraktära symtom och obstruktion med toppsystolisk tryckskillnad över vänsterkammarens utflödesdel som överstiger 50 mmHg, ger kirurgisk resektion av muskulatur i septum (myektomi) [1] minskad obstruktion och minskade symtom [2].
- Flera studier har visat mycket god överlevnad efter kirurgisk myektomi – samma överlevnad som bland befolkningen i stort [3-6]. Det finns även studier som visar en minskning av plötslig död efter operation, jämfört med historiska kontroller [6].

Kirurgi utgör standardbehandlingen och är den icke-medikamentella behandling som har längst observationstid. Studier har visat att denna metod kan utföras med cirka 1–2 procents operationsmortalitet [7]. Av opererade patienter har 90 procent beskrivits få varaktig gradientreduktion och 70 procent symtomlindring och förbättrad arbetsförmåga i fem år eller längre [8, 9].

I studier har vid peroperativ transesofageal ekokardiografisk kontroll uppmäts restgradienter på 0–10 mmHg, som inte tenderat att öka igen med tiden.

Vilka studier ingår i granskningen?

Socialstyrelsens bedömning 2015 är att slutsatserna från 2008 kvarstår och att det därför inte finns behov av ny litteratursökning.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Morrow, AG, Reitz, BA, Epstein, SE, Henry, WL, Conkle, DM, Itscoitz, SB, et al. Operative treatment in hypertrophic subaortic stenosis. Techniques, and the results of pre and postoperative assessments in 83 patients. Circulation. 1975; 52(1):88-102.
2. Spirito, P, Seidman, CE, McKenna, WJ, Maron, BJ. The management of hypertrophic cardiomyopathy. N Engl J Med. 1997; 336(11):775-85.
3. Cohn, LH, Trehan, H, Collins, JJ, Jr. Long-term follow-up of patients undergoing myotomy/myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Am J Cardiol. 1992; 70(6):657-60.
4. McCully, RB, Nishimura, RA, Tajik, AJ, Schaff, HV, Danielson, GK. Extent of clinical improvement after surgical treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Circulation. 1996; 94(3):467-71.
5. ten Berg, JM, Suttorp, MJ, Knaepen, PJ, Ernst, SM, Vermeulen, FE, Jaarsma, W. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Initial results and long-term follow-up after Morrow septal myectomy. Circulation. 1994; 90(4):1781-5.
6. Ommen, SR, Maron, BJ, Olivotto, I, Maron, MS, Cecchi, F, Betocchi, S, et al. Long-term effects of surgical septal myectomy on survival in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2005; 46(3):470-6.
7. Heric, B, Lytle, BW, Miller, DP, Rosenkranz, ER, Lever, HM, Cosgrove, DM. Surgical management of hypertrophic obstructive

cardiomyopathy. Early and late results. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. 1995; 110(1):195-206; discussion -8.
8. Cannon, RO, 3rd, McIntosh, CL, Schenke, WH, Maron, BJ, Bonow, RO, Epstein, SE. Effect of surgical reduction of left ventricular outflow obstruction on hemodynamics, coronary flow, and myocardial metabolism in hypertrophic cardiomyopathy. Circulation. 1989; 79(4):766-75.
9. Maron, BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. JAMA. 2002; 287(10):1308-20.

Arytmi

Därför belyser vi området

Det finns många olika typer av arytmier, allt från ofarliga extraslag till livshotande kammarflimmer. En vanlig arytmi är förmaksflimmer, vars prevalens i den vuxna befolkningen i Sverige uppskattas till cirka 3 procent. Prevalensen är starkt åldersberoende.

Förmaksflimmer medför en ökad risk för att drabbas av tromboembolism och där stroke är den mest fruktade manifestationen. Därför är det viktigt att behandla med antikoagulantia i förebyggande syfte. Många personer med förmaksflimmer och ökad risk för stroke behandlas dock inte med antikoagulantia i dag. Underbehandling är särskilt vanlig hos kvinnor och personer äldre än 80 år. För personer som har kontraindikation för blodförtunnande läkemedelsbehandling är en alternativ behandlingsmetod perkutan stängning av vänster förmaksöra.

För att förebygga återfall av förmaksflimmer kan hälso- och sjukvården behandla med läkemedel eller genomföra en ablation. I vissa fall kan även kammararytmier behandlas med ablation.

Vid hög risk för hjärtstopp eller elakartade, snabba kammararytmier eller redan genomgånget hjärtstopp, kan patienten få en implanterbar defibrillator (ICD), som kan återställa hjärtrytmen om en ny hjärthändelse inträffar. Detta har länge varit en underutnyttjad metod i Sverige, delvis på grund av höga kostnader. De senaste åren har dock kostnaden per behandlad patient minskat avsevärt.

Detta ingår i området

Riktlinjerna tar bland annat upp behandling vid symtomgivande paroxysmalt eller persisterande förmaksflimmer och paroxysmalt förmaksfladder. Riktlinjerna tar även upp behandling med antikoagulantia vid förmaksflimmer och inför elkonvertering av persisterande förmaksflimmer. Även alternativa behandlingar vid kontraindikation för antikoagulantia tas upp. I området ingår även behandling med pacemaker vid olika typer av block.

Utgångspunkten för avgränsningen i riktlinjerna har varit tillstånd och åtgärder där det har funnits misstanke om praxisskillnader, där det har tillkommit ny kunskap, där det vetenskapliga stödet för åtgärden har varit oklart eller där åtgärderna innebär höga kostnader.

Tillstånd och åtgärder

Rad: C01.01

Tillstånd: Upprepad svimning, misstänkt kardiell genes

Åtgärd: Implanterbar loop recorder (ILR)

Rekommendation

1	2	3	**4**	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Åtgärden har en god effekt och en måttlig kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår jämfört med ingen testning.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Svimning, eller synkope, definieras som en plötslig, spontant övergående medvetslöshetsattack på grund av reducerat blodflöde genom hjärnan (global cerebral hypoperfusion). Det är ett vanligt tillstånd och man uppskattar att cirka tre procent av besöken på en akutmottagning beror på synkope där orsaken ofta kan bedömas efter anamnes och klinisk undersökning. Genesen kan dock ibland vara svår att fastställa eftersom synkopeepisoderna kan komma plötsligt, utan förvarning och med varierande incidens. Personer med kardiell orsak till synkope har dubbelt så hög mortalitet som populationen i övrigt och även personer med oklar etiologi har en ökad mortalitetsrisk. En implanterbar loop recorder (ILR) implanteras parasternalt i lokalbedövning. Dosan har ett minne där EKG kan sparas och därmed bidra till att klarlägga om en synkope är förorsakat av hjärtrytmrubbning eller ej. Batteriet håller upp till tre år.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid upprepad svimning med misstänkt kardiell genes ger ILR

- 25,8–35 procentenheter fler diagnoser som förklarar svimningarna jämfört med andra diagnostiska metoder (begränsat vetenskapligt underlag).

Effekten är kliniskt relevant. Studierna som har granskats och värderats vid denna genomgång är dock relativt små och har en del metodologiska brister.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Då en ILR implanteras parasternalt subkutant finns en liten risk för infektion vid implantation.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en randomiserad studie med 60 konsekutiva patienter (medelålder 66 ± 14 år) med synkope utan känd genes som randomiserades till 2–4 veckors extern loop recorder, tilttest och invasiv elektrofysiologisk undersökning alternativt ILR-implantation med ett års uppföljning [1]. Innan inklusion hade samtliga personer genomgått klinisk undersökning, blodtryckskontroll, ≥ 24-timmars EKG-monitorering samt ekokardiografi av hjärtat. Exklusionskriterier var ejektionsfraktion (EF) < 35 procent, förväntad överlevnad < 1år eller reflexmedierad synkope. Om personerna förblev odiagnostiserade efter genomförd utredning enligt randomiseringen erbjöds de byte till den alternativa utredningsstrategin. Efter genomförd överkorsning mellan grupperna med kompletterande utredning visade man att ILR resulterade i diagnos som förklarade synkopeepisoderna hos 55 procent av personerna, motsvarande siffra var 19 procent i kontrollgruppen (p = 0,0014).

I en annan randomiserad studie med 201 personer (medianålder 74, interquartil range 61,6–80,7) med återkommande synkope utan känd orsak erhöll 103 personer ILR och 98 personer ingick i kontrollgruppen [2]. Samtliga personer undersöktes med anamnes, klinisk undersökning, 12-avlednings EKG, kemlab samt 24 timmars Holter-EKG om man misstänkte kardiell synkope, dessutom genomfördes stående sinus carotismassage och tilttest. Medianuppföljningstiden var 17 månader (interquartil range 9–23). Tiden till diagnos i ILR-gruppen var signifikant kortare än i kontrollgruppen, hazard ratio 6,53 (95-procentigt konfidensintervall 3,73–11,4) p < 0,001.

I den tredje randomiserade studien inkluderas 78 personer (medelålder 76 ± 8) med bifascikulärt block, en synkopeepisod och negativ elektrofysiologisk test [3]. Personerna utreddes innan inklusion med klinisk undersökning, blodtryck, 24-timmars EKG-övervakning samt hjärtekokardiografi. Exklusionkriterier var EF ≤ 35 procent, förväntad överlevnad < 1 år eller reflexmedierad synkope. I interventionsgruppen fick 41 personer ILR och i kontrollgruppen ingick 37 personer. Medeluppföljning var 27 ± 12 månader. Uppföljning i ILR-gruppen skedde var tredje månad eller till första registrerade kliniskt relevanta arytmi. I kontrollgruppen följdes personerna var tredje månad (undantaget efter nio månader) med 12-avlednings EKG samt 7 dagars eventrecorder till dess att studien avlutades efter 36 månader.

Saknas någon information i studierna?

Det saknas information om uppföljningssintervall i två av studierna i kontrollgruppen. Det saknas även information om effekt på mortalitet eller sjukhusvård eftersom studierna inte var designade för dessa effektmått.

Hälsoekonomisk bedömning

Implantering av ILR vid upprepad svimning ger en måttlig kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår jämfört med ingen testning (viss hälsoekonomisk evidens).

Referenser

1. Krahn, AD, Klein, GJ, Yee, R, Skanes, AC. Randomized assessment of syncope trial: conventional diagnostic testing versus a prolonged monitoring strategy. Circulation. 2001; 104(1):46-51.
2. Farwell, DJ, Freemantle, N, Sulke, N. The clinical impact of implantable loop recorders in patients with syncope. Eur Heart J. 2006; 27(3):351-6.
3. Da Costa, A, Defaye, P, Romeyer-Bouchard, C, Roche, F, Dauphinot, V, Deharo, JC, et al. Clinical impact of the implantable loop recorder in patients with isolated syncope, bundle branch block and negative workup: a randomized multicentre prospective study. Arch Cardiovasc Dis. 2013; 106(3):146-54.

Rad: C02.01
Tillstånd: Inte symtomgivande preexcitation hos barn och vuxna
Åtgärd: Riskbedömning med invasiv elektrofysiologisk undersökning

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	**7**	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en liten svårighetsgrad och patienterna har inga symtom.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en liten svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

- Individuell riskvärdering och diagnostik med invasiv elektrofysiologisk undersökning kan vara motiverad i vissa situationer (visst vetenskapligt underlag). Förhållandet risk–nytta med en invasiv riskbedömning gör dock att detta ingrepp är tveksamt, såvida man inte samtidigt går vidare med ablationsbehandling [1].

Epidemiologiska data talar för att AV-överledning via en accessorisk bana (preexcitation) finns hos 0,1–0,3 procent av befolkningen. Symtomatiska patienter har nytta av läkemedelsbehandling eller ablation men hos individer utan symtom är handläggningen kontroversiell. Risken att drabbas av kammarflimmer eller plötslig död är enligt vissa studier mycket liten (cirka 0,4 procent under tio år) [2] medan andra studier har påvisat en högre risk [3, 4].

Data finns som talar för att risken för plötslig död vid detta tillstånd är större hos barn och ungdomar än hos vuxna. Vid inte symtomgivande preexcitation hos barn och ungdomar (< 18 år) rekommenderas i litteraturen därför att en specialist i arytmier hos barn och ungdomar kontaktas [5].

Eftersom ablationsbehandling innebär stora chanser till permanent bot med liten risk för komplikationer är det viktigt att försöka identifiera patienter med hög risk. Icke-invasiva fynd, såsom bortfall av preexcitation under arbetsprov och intermittent preexcitation, indikerar att banan har benigna egenskaper. Välgjorda prospektiva studier för att belysa värdet av dessa fynd saknas dock. Invasiv och i viss mån transesofageal elektrofysiologisk undersökning kan utföras för att bestämma refraktärperioden i banan, induktion av förmaksflimmer samt för att studera benägenheten att utveckla antedroma takykardier och därigenom identifiera högriskpatienter [6].

En italiensk grupp har studerat effekten av profylaktisk ablationsbehandling av barn och yngre patienter med preexcitation och hög risk i två randomiserade studier [3, 4]. I kontrollgruppen förekom arytmier och även hjärtstillestånd eller plötslig död signifikant oftare medan detta inte inträffade bland patienter som randomiserades till ablation. Generaliserbarheten av dessa fynd är dock problematisk [7].

Det är inte känt hur dessa patienter identifierades och behandlingen skedde på kliniker med mycket stor erfarenhet av ablationer på barn. Resultaten kan därför inte överföras till svenska förhållanden.

Vilka studier ingår i granskningen?

En uppdaterad litteratursökning 2013-03-08 och 2013-04-09 identifierade två metaanalyser [5, 8] Även konsensusdokument från amerikanska och kanadensiska kardiovaskulära föreningar har tillkommit. Socialstyrelsens bedömning är dock att slutsatserna är oförändrade. Den nya litteraturen är tillagd i referenslistan.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Gage, BF, Waterman, AD, Shannon, W, Boechler, M, Rich, MW, Radford, MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. Jama. 2001; 285(22):2864-70.
2. Akins, PT, Feldman, HA, Zoble, RG, Newman, D, Spitzer, SG, Diener, HC, et al. Secondary stroke prevention with ximelagatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: pooled analysis of SPORTIF III and V clinical trials. Stroke; a journal of cerebral circulation. 2007; 38(3):874-80.
3. Levine, MN, Raskob, G, Beyth, RJ, Kearon, C, Schulman, S. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest. 2004; 126(3 Suppl):287s-310s.

4. White, HD, Gruber, M, Feyzi, J, Kaatz, S, Tse, HF, Husted, S, et al. Comparison of outcomes among patients randomized to warfarin therapy according to anticoagulant control: results from SPORTIF III and V. Arch Intern Med. 2007; 167(3):239-45.
5. Obeyesekere, MN, Leong-Sit, P, Massel, D, Manlucu, J, Modi, S, Krahn, AD, et al. Risk of arrhythmia and sudden death in patients with asymptomatic preexcitation: a meta-analysis. Circulation. 2012; 125(19):2308-15.
6. Sjalander, A, Engstrom, G, Berntorp, E, Svensson, P. Risk of haemorrhagic stroke in patients with oral anticoagulation compared with the general population. J Intern Med. 2003; 254(5):434-8.
7. Torn, M, Bollen, WL, van der Meer, FJ, van der Wall, EE, Rosendaal, FR. Risks of oral anticoagulant therapy with increasing age. Arch Intern Med. 2005; 165(13):1527-32.
8. Obeyesekere, MN, Leong-Sit, P, Massel, D, Manlucu, J, Krahn, AD, Skanes, AC, et al. Incidence of atrial fibrillation and prevalence of intermittent pre-excitation in asymptomatic Wolff-Parkinson-White patients: a meta-analysis. Int J Cardiol. 2012; 160(1):75-7.

Rad: C03.01
Tillstånd: Förmaksflimmer eller förmaksfladder och hög kammarfrekvens med akut ischemi, hypotension eller hjärtsvikt trots frekvensreglerande läkemedelsbehandling
Åtgärd: Akut elkonvertering

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad och alternativa behandlingar saknas.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

- Värdet av åtgärden baseras på klinisk erfarenhet.

Europeiska och amerikanska riktlinjer rekommenderar akut elkonvertering vid hemodynamisk påverkan av snabbt överlett förmaksflimmer när frekvensreglering inte är möjlig.

Riskerna vid akut elkonvertering är framför allt relaterade till tromboemboliska komplikationer som rapporterats från observations- och fallkontrollstudier hos 1–7 procent av patienterna utan adekvat profylaktisk antikoagulantiabehandling [1-3]. När det gäller patienter med snabbt överlett förmaksflimmer som ger upphov till hemodynamiskt påverkan med akut ischemi, hypotension och hjärtsvikt, och som inte svarar på frekvensreglerande läkemedel, ska akut elkonvertering övervägas. Detta gäller även vid preexiterat förmaksflimmer.

Elkonvertering i dessa situationer är en klass I-indikation i internationella riktlinjer trots avsaknad av randomiserade studier. Förbehandling med heparin alternativt lågmolekylärt heparin bör övervägas om möjligt, därefter rekommenderas antikoagulantiabehandling i minst 4 veckor och i enlighet med patientens CHA_2DS_2VASc [4].

Vilka studier ingår i granskningen?

Socialstyrelsens bedömning 2015 är att slutsatserna från 2008 kvarstår och att det därför inte finns behov av ny litteratursökning.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Naccarelli, GV, Dell'Orfano, JT, Wolbrette, DL, Patel, HM, Luck, JC. Cost-effective management of acute atrial fibrillation: role of rate control, spontaneous conversion, medical and direct current cardioversion, transesophageal echocardiography, and antiembolic therapy. Am J Cardiol. 2000; 85(10a):36d-45d.
2. Arnold, AZ, Mick, MJ, Mazurek, RP, Loop, FD, Trohman, RG. Role of prophylactic anticoagulation for direct current cardioversion in patients with atrial fibrillation or atrial flutter. J Am Coll Cardiol. 1992; 19(4):851-5.
3. Bjerkelund, CJ, Orning, OM. The efficacy of anticoagulant therapy in preventing embolism related to D.C. electrical conversion of atrial fibrillation. Am J Cardiol. 1969; 23(2):208-16.
4. Bernhardt, P, Schmidt, H, Hammerstingl, C, Lüderitz, B, Omran, H. Incidence of cerebral embolism after cardioversion of atrial fibrillation: a prospective study with transesophageal echocardiography and cerebral magnetic resonance imaging. Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography; 2005. p. 649-53.

Rad: C04.01
Tillstånd: Symtomgivande förmaksflimmer eller förmaksfladder i mer än 48 timmar
Åtgärd: Elkonvertering utan föregående antikoagulationsbehandling på basen av transesofageal ekokardiografi (TEE)

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	**8**	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad. Resultaten från befintliga studier är motstridiga.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

- Elkonvertering på basen av transesofageal ekokardiografi (TEE) innebär en klinisk vinst i tidsbesparing innan elkonverteringen.

I en metaanalys från sju TEE-studier fann man att emboliska händelser var signifikant vanligare i TEE-gruppen än i kontrollgruppen som hade behandlats med antikoagulantia innan elkonvertering (1,34 jämfört med 0,33 procent, p = 0,04) [1].

En multicenterstudie randomiserade 1 222 patienter med mer än två dygns förmaksflimmer till TEE-styrd elkonvertering med heparin- och warfarinbehandling innan elkonverteringen samt warfarin fyra veckor efter, alternativt warfarinbehandling tre veckor innan elkonverteringen samt fyra veckor efter. Efter sex månader fanns det ingen skillnad mellan grupperna när det gällde tromboemboliska händelser (10 personer (2 procent) jämfört med 4 personer (0,8 procent), risk ratio 2,47, 95-procentigt konfidensintervall 0,78–7,88, p = 0,11) [2].

Vid TEE-styrd elkonvertering finns två behandlingsstrategier med antingen ofraktionerat heparin eller lågmolekylärt heparin innan elkonvertering. I två prospektiva, randomiserade multicenterstudier fann man ingen skillnad i säkerheten mellan enoxaparin och heparin [3, 4].

I en studie av patienter med förmaksflimmer och TEE-styrd elkonvertering undersöktes patienternas hjärnor med magnetisk resonanstomografi (MR) innan och efter konverteringen. Man fann att 4,7 procent av patienterna hade nya ej symtomgivande emboliska lesioner efter konverteringen [5].

Vilka studier ingår i granskningen?

En uppdaterad litteratursökning gjordes 2013-01-25 och 2013-01-31. Socialstyrelsens bedömning är dock att slutsatserna är oförändrade.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Moreyra, E, Finkelhor, RS, Cebul, RD. Limitations of transesophageal echocardiography in the risk assessment of patients before nonanticoagulated cardioversion from atrial fibrillation and flutter: an analysis of pooled trials (Structured abstract). American heart journal; 1995. p. 71-5.
2. Klein, AL, Grimm, RA, Jasper, SE, Murray, RD, Apperson-Hansen, C, Lieber, EA, et al. Efficacy of transesophageal echocardiography-guided cardioversion of patients with atrial fibrillation at 6 months: a randomized controlled trial. American heart journal; 2006. p. 380-9.
3. Stellbrink, C, Nixdorff, U, Hofmann, T, Lehmacher, W, Daniel, WG, Hanrath, P, et al. Safety and efficacy of enoxaparin compared with unfractionated heparin and oral anticoagulants for prevention of thromboembolic complications in cardioversion of nonvalvular atrial fibrillation: the Anticoagulation in Cardioversion using Enoxaparin (ACE) trial. Circulation. 2004; 109(8):997-1003.
4. Klein, AL, Jasper, SE, Katz, WE, Malouf, JF, Pape, LA, Stoddard, MF, et al. The use of enoxaparin compared with unfractionated heparin for short-term antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients undergoing transoesophageal echocardiography-guided cardioversion: assessment of Cardioversion Using Transoesophageal Echocardiography (ACUTE) II randomized multicentre study. European heart journal; 2006. p. 2858-65.
5. Bernhardt, P, Schmidt, H, Hammerstingl, C, Lüderitz, B, Omran, H. Incidence of cerebral embolism after cardioversion of atrial fibrillation: a prospective study with transesophageal echocardiography and cerebral magnetic resonance imaging. Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography; 2005. p. 649-53.

Rad: C05.01
Tillstånd: Paroxysmalt förmaksfladder
Åtgärd: Kateterablation

Rekommendation

1	2	**3**	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad. Åtgärden har effekt på viktiga effektmått.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

- Ablation är en effektiv och säker behandling av förmaksfladder för symtomatiska patienter (gott vetenskapligt underlag).

Förmaksfladder kännetecknas av en regelbunden aktivitet i förmaken med en förmaksfrekvens på 220–300 slag per minut. Fladdret kan överledas till kammaren med varierande blockering eller i vissa fall 1:1-överledning. Det sistnämnda innebär ofta allvarliga hemodynamiska konsekvenser för patienten. Läkemedelsbehandling är många gånger problematisk därför att blockeringen kan variera kraftigt beroende på autonomt tonus vid olika situationer.

Den klassiska formen av förmaksfladder orsakas av en cirkelgång i höger förmak. Ett stort antal publicerade serier visar att denna arytmiform kan behandlas med ablation med en lyckandefrekvens på 70–100 procent och mindre än en procents risk för komplikationer [1].

I två randomiserade studier har ablation och läkemedelsbehandling jämförts. I den första inkluderades patienter med minst två symtomgivande episoder av förmaksfladder. Två patienter (6 procent) i ablationsgruppen återfick förmaksfladder under det första året medan motsvarande siffra i den läkemedelsbehandlade gruppen var 28 (93 procent) ($p < 0,001$) [2].

I en studie jämfördes ablation med amiodarone hos 104 patienter med nydebuterat förmaksfladder. Recidivfrekvensen var 4 procent i ablationsgruppen respektive 30 procent hos amiodaronegruppen ($p < 0,0001$) [3].

Patienter som behandlas med antiarytmisk medicinering på grund av förmaksflimmer kan i vissa fall få förmaksfladder. Studier visar att dessa kan behandlas med fladderablation och bli arytmifria under förutsättning att den antiarytmiska medicineringen fortsätter [4, 5]. Komplikationsfrekvensen vid ablation av förmaksfladder är mindre än 1 procent.

Vilka studier ingår i granskningen?

Socialstyrelsens bedömning 2015 är att slutsatserna från 2008 kvarstår och att det därför inte finns behov av ny litteratursökning.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Da Costa, A, Cucherat, M, Pichon, N, Messier, M, Laporte, S, Romeyer-Bouchard, C, et al. Comparison of the efficacy of cooled-tip and 8-mm-tip catheters for radiofrequency catheter ablation of the cavotricuspid isthmus: a meta-analysis. Pacing and clinical electrophysiology : PACE. 2005; 28(10):1081-7.
2. Natale, A, Newby, KH, Pisano, E, Leonelli, F, Fanelli, R, Potenza, D, et al. Prospective randomized comparison of antiarrhythmic therapy versus first-line radiofrequency ablation in patients with atrial flutter. J Am Coll Cardiol. 2000; 35(7):1898-904.
3. Da Costa, A, Thevenin, J, Roche, F, Romeyer-Bouchard, C, Abdellaoui, L, Messier, M, et al. Results from the Loire-Ardeche-Drome-Isere-Puy-de-Dome (LADIP) trial on atrial flutter, a multicentric prospective randomized study comparing amiodarone and radiofrequency ablation after the first episode of symptomatic atrial flutter. Circulation. 2006; 114(16):1676-81.
4. Reithmann, C, Hoffmann, E, Spitzlberger, G, Dorwarth, U, Gerth, A, Remp, T, et al. Catheter ablation of atrial flutter due to amiodarone therapy for paroxysmal atrial fibrillation. Eur Heart J. 2000; 21(7):565-72.
5. Reithmann, C, Dorwarth, U, Dugas, M, Hahnefeld, A, Ramamurthy, S, Remp, T, et al. Risk factors for recurrence of atrial fibrillation in patients undergoing hybrid therapy for antiarrhythmic drug-induced atrial flutter. Eur Heart J. 2003; 24(13):1264-72.

Rad: C06.01
Tillstånd: Förmaksflimmer
Åtgärd: Fysisk träning inom hjärtrehabilitering

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt på viktiga utfallsmått och vetenskapliga studier pågår.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Förmaksflimmer kännetecknas av oregelbunden hjärtfrekvens som kan försämra hjärtats pumpfunktion och ökar risken för bland annat stroke. Symto-

men vid förmaksflimmer varierar stort mellan individer. Vissa märker ingenting men andra kan ha symtom såsom till exempel hjärtklappning, andnöd och nedsatt fysisk prestationsförmåga. Den som har förmaksflimmer får snabbt högre arbetspuls vid ansträngning vilket markant påverkar patientens livskvalitet negativt. Fysisk träning innebär regelbunden individanpassad fysisk träning utprovad av sjukgymnast i syfte att öka fysisk prestationsförmåga speciellt avseende maximal syreupptagning, arbetskapacitet, gångsträcka, muskelfunktion och livskvalitet.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid förmaksflimmer ger fysisk träning inom hjärtrehabilitering

- en ökning av arbetskapaciteten med 22 watt jämfört med kontrollgrupper som inte utförde fysisk träning (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- en ökning av arbetskapacitet i uppmätt gångsträcka på 65–105 meter efter fysisk träning jämfört med innan studiedeltagarna utfört fysisk träning (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- en ökning av arbetskapacitet med 68 N jämfört med kontrollgrupper som inte utförde fysisk träning (begränsat vetenskapligt underlag).

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av fysisk träning inom hjärtrehabilitering på livskvalitet, samt arbetskapacitet mätt i VO_{2peak} vid förmaksflimmer.

Effekten på arbetskapacitet vid förmaksflimmer är av stor klinisk betydelse och i samma relativa storleksordning som vid fysisk träning av friska personer. Denna effekt har stor betydelse för patientens fysiska funktion och en god arbetskapacitet korrelerar också starkt med sänkt morbiditet och mortalitet i de stora livstilsjukdomarna. Effekten av fysisk träning kvarstår så länge fysisk träning bedrivs regelbundet.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en systematisk översikt med metaanalys [1] bestående av tre randomiserade kontrollerade studier och tre observationsstudier. Slutsatserna baseras på 47 personer för livskvalitet, 83 personer för arbetskapacitet (VO_{2peak}), 47 personer för arbetskapacitet (watt), 90 personer för arbetskapacitet (gångsträcka) och 47 personer för arbetskapacitet (muskelstyrka). Interventionsgrupperna erhöll fysisk träning 2–5 gånger i veckan, under 8–52 veckor. Träningen utgjordes av konditions- och/eller muskelfunktionsträning. Kontrollgruppen erhöll i de flesta studier ingen fysisk träning. I en studie utgjordes kontrollgruppen av friska personer med sinusrytm och dessa personer erhöll också fysisk träning.

Saknas någon information i studierna?

För fysisk träning inom hjärtrehabilitering saknas studier helt avseende effekt på mortalitet. Sammanfattningsvis behövs fler studier för att kunna verifiera effekten av fysisk träning vid förmaksflimmer också på övriga effektmått.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Reed, JL, Mark, AE, Reid, RD, Pipe, AL. The effects of chronic exercise training in individuals with permanent atrial fibrillation: a systematic review. Can J Cardiol. 2013; 29(12):1721-8.

Rad: C07.01
Tillstånd: Symtomgivande förmaksflimmer utan strukturell hjärtsjukdom
Åtgärd: Självmedicinering med farmakologisk konvertering utanför sjukhus (behandling initierad av kardiolog i slutenvård)

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	**7**	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad och effekten av åtgärden är begränsad.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

- Hos hjärtfriska patienter med nydebuterat förmaksflimmer kan flekainid eller propafenon i ett endosförfarande vara en behandlingsmöjlighet om man önskar snabb konvertering (evidensstyrka 1).
- För egenbehandling med peroral administrering av flekainid och propafenon i hemmet finns det visst vetenskapligt underlag.

Det finns betänkligheter med åtgärden med tanke på risken för proarytmier med framför allt snabbt överlett förmaksfladder. Första gången bör därför åtgärden utföras under övervakning.

En metaanalys av 1 843 patienter visar att behandling med peroral endosbehandling med propafenon à 600 mg kan konvertera förmaksflimmer till sinusrytm hos 56–83 procent av patienterna, beroende av bland annat förmaksflimmerdurationen. En dos propafenon var signifikant effektivare än placebo efter 8 timmar, men inte efter ett dygn. Propafenon var lika effektiv som flekainid men effektivare än kinidin och amiodarone [1].

Hjärtfriska patienter (268 stycken) med nydebuterat förmaksflimmer deltog i en studie med flekainid alternativt propafenon för självadministrerande "pill in the pocket"-strategi. På grund av biverkningar alternativt bristande effekt av läkemedlen exkluderades 58 patienter. Under en 15 månader lång observationstid var behandlingen effektiv i 94 procent (534 episoder) av alla symtomgivande hjärtklappningstillfällen.

Biverkningar rapporterades av 12 patienter (7 procent) under pågående hjärtklappning. En av de rapporterade biverkningarna var snabbt överlett förmaksfladder och övriga 11 patienter hade icke-kardiella biverkningar. Antalet besök till akuten och sjukhusvården minskade under året ($p < 0,001$) [2].

Vilka studier ingår i granskningen?

Socialstyrelsens bedömning 2015 är att slutsatserna från 2008 kvarstår och att det därför inte finns behov av ny litteratursökning.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Khan, IA. Single oral loading dose of propafenone for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2001; 37(2):542-7.
2. Alboni, P, Botto, GL, Baldi, N, Luzi, M, Russo, V, Gianfranchi, L, et al. Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with the "pill-in-the-pocket" approach. N Engl J Med. 2004; 351(23):2384-91.

Rad: C08.01
Tillstånd: Symtomgivande, paroxysmalt eller persisterande, förmaksflimmer
Åtgärd: Rytmreglering med amiodaron

Rekommendation

1	2	3	4	5	**6**	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad. Åtgärden har ingen effekt på mortalitet men god effekt på återfall i förmaksflimmer. Det finns dock alternativa behandlingar med mindre risk för biverkningar.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Förmaksflimmer innebär en snabb, oregelbunden aktivering av hjärtats förmak som leder till oregelbunden hjärtrytm. Det är den vanligaste arytmin hos vuxna och ökar i förekomst vid ökad ålder samt vid annan hjärt-kärlsjukdom. Man uppskattar att minst 3 procent av den vuxna befolkningen (≥ 20 års ålder) har förmaksflimmer men den verkliga prevalensen är oklar. Förmaksflimmer är inte alltid symtomgivande men medför ofta besvär som hjärtklappning, trötthet och andfåddhet.

Paroxysmalt förmaksflimmer definieras som återkommande episoder som går över spontant inom en vecka och oftast inom 24 timmar. Persisterande förmaksflimmer innebär att flimret slår om till sinusrytm spontant efter en vecka eller efter konvertering. Permanent förmaksflimmer innebär att flimret är bestående och man har bedömt att konverteringsförsök inte är meningsfullt.

Förekomst av förmaksflimmer medför en ökad risk att drabbas av stroke eller systemiska embolier framför allt om man redan tidigare drabbats av stroke, har hög ålder, är kvinna, har diabetes, högt blodtryck, arterosklerotisk sjukdom eller nedsatt hjärtfunktion. Man uppskattar att risken för stroke är likvärdig oavsett om förmaksflimret är paroxysmalt eller permanent. Flimmerpopulationen har en fördubblad mortalitetsrisk jämfört med normalpopulationen.

Vid symtomgivande paroxysmalt flimmer samt efter konvertering av persisterande flimmer återkommer flimret som regel relativt snabbt, och antiarytmiska läkemedel såsom amiodaron kan då öka chansen att hålla förmaksflimmer borta. Behandling med sådana läkemedel kan också ge biverkningar i form av allvarligare hjärtrytmstörningar, vilka kan orsaka svimning eller i värsta fall plötslig död.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid symtomgivande, paroxysmalt eller persisterande, förmaksflimmer ger amiodaron, vid en uppföljningstid på ett år,

- ingen effekt på mortalitet jämfört med placebo (begränsat vetenskapligt underlag)
- en absolut riskreduktion med 38 procentenheter på återfall i förmaksflimmer jämfört med placebo (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- ingen signifikant effekt på proarytmi jämfört med placebo (begränsat vetenskapligt underlag)
- en ökad risk för studieavbrott på grund av biverkningar, (odds ratio 5,55, 95-procentigt konfidensintervall 2,24–13,7) jämfört med placebo (begränsat vetenskapligt underlag).

Amiodaron är effektivt för att bibehålla sinusrytm efter konvertering av förmaksflimmer eller vid paroxysmalt flimmer, men medför biverkningar ledande till studieavbrott. Vissa biverkningar relaterade till amiodaronbehandling uppträder sent, till exempel lungfibros, varför ett års uppföljning är kort i detta sammanhang och biverkningsfrekvensen kan vara underskattad. I direkta jämförelser med klass I-antiarytmika (flekainid, propafenon) och klass III-antiarytmika (dronedaron, sotalol) är amiodaron mer effektivt för att bibehålla sinusrytm (data ej visade).

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en systematisk översikt innefattande 56 randomiserade kontrollerade studier [1]. Slutsatserna för amiodaron baseras på 673 personer för samtliga effektmått.

Saknas någon information i studierna?

Information om amiodarons effekter på viktiga kliniska parametrar såsom stroke, hjärtsvikt, livskvalitet och arbetsförmåga saknas i dessa studier. Effekter och bieffekter av amiodaron hos kvinnor och äldre är heller inte särskilt redovisade. Effekter av amiodaron på lång sikt saknas.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Lafuente-Lafuente, C, Longas-Tejero, MA, Bergmann, JF, Belmin, J. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. Cochrane Database Syst Rev. 2012; 5:CD005049.

Rad: C08.02
Tillstånd: Symtomgivande, paroxysmalt eller persisterande, förmaksflimmer
Åtgärd: Rytmreglering med betablockad

Rekommendation

1	2	3	**4**	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten på mortalitet. Åtgärden har mindre allvarliga biverkningar jämfört med alternativa åtgärder.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Förmaksflimmer innebär en snabb, oregelbunden aktivering av hjärtats förmak som leder till oregelbunden hjärtrytm. Det är den vanligaste arytmin hos vuxna och ökar i förekomst vid ökad ålder samt vid annan hjärt-kärlsjukdom. Man uppskattar att minst 3 procent av den vuxna befolkningen (≥ 20 års ålder) har förmaksflimmer men den verkliga prevalensen är oklar. Förmaksflimmer är inte alltid symtomgivande men medför ofta besvär som hjärtklappning, trötthet och andfåddhet.

Paroxysmalt förmaksflimmer definieras som återkommande episoder som går över spontant inom en vecka och oftast inom 24 timmar. Persisterande förmaksflimmer innebär att flimret slår om till sinusrytm spontant efter en vecka eller efter konvertering. Permanent förmaksflimmer innebär att flimret är bestående och man har bedömt att konverteringsförsök inte är meningsfullt.

Förekomst av förmaksflimmer medför en ökad risk att drabbas av stroke eller systemiska embolier framför allt om man redan tidigare drabbats av stroke, har hög ålder, är kvinna, har diabetes, högt blodtryck, arterosklerotisk sjukdom eller nedsatt hjärtfunktion. Man uppskattar att risken för stroke är likvärdig oavsett om förmaksflimret är paroxysmalt eller permanent. Flimmerpopulationen har en fördubblad mortalitetsrisk jämfört med normalpopulationen.

Vid symtomgivande paroxysmalt flimmer samt efter konvertering av persisterande flimmer återkommer flimret som regel relativt snabbt, och antiarytmiska läkemedel såsom betablockerare kan då öka chansen att hålla förmaksflimmer borta. Men behandling med sådana läkemedel kan också ge biverkningar i form av allvarligare hjärtrytmstörningar, vilka kan orsaka svimning eller i värsta fall plötslig död.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid symtomgivande, paroxysmalt eller persisterande, förmaksflimmer ger rytmreglering med betablockad, vid en uppföljningstid på ett år,

- en absolut riskreduktion med 11 procentenheter på återfall i förmaksflimmer jämfört med placebo (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- en ökad risk för proarytmi (odds ratio 7,92, 95-procentigt konfidensintervall 3,01–10,8) jämfört med placebo (begränsat vetenskapligt underlag)
- en ökad risk för studieavbrott på grund av biverkningar (odds ratio 3,38, 95-procentigt konfidensintervall 1,57–7,25) jämfört med placebo (begränsat vetenskapligt underlag).

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av betablockad på mortalitet vid symtomgivande, paroxysmalt eller persisterande, förmaksflimmer.

Betablockad är måttligt effektivt för att bibehålla sinusrytm efter konvertering av förmaksflimmer eller vid paroxysmalt flimmer, men medför biverkningar inklusive proarytmi (framför allt bradycardi) ledande till studieavbrott.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en systematisk översikt innefattande 56 randomiserade kontrollerade studier [1]. Slutsatserna för betablockad baseras på 562 personer för samtliga effektmått.

Saknas någon information i studierna?

Information om betablockads effekter på viktiga kliniska parametrar såsom stroke, hjärtsvikt, livskvalitet och arbetsförmåga saknas i dessa studier. Effekter och bieffekter av betablockad hos kvinnor och äldre är heller inte särskilt redovisade, inte heller långtidsdata.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Lafuente-Lafuente, C, Longas-Tejero, MA, Bergmann, JF, Belmin, J. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. Cochrane Database Syst Rev. 2012; 5:CD005049.

Rad: C08.03
Tillstånd: Symtomgivande, paroxysmalt eller persisterande, förmaksflimmer
Åtgärd: Rytmreglering med dronedaron

Rekommendation

1	2	3	4	**5**	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad. Åtgärden har ingen effekt på mortalitet. Effekten på återfall i förmaksflimmer är lägre, men det är också risken för biverkningar, jämfört med amiodaron. Kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår är låg jämfört med amiodaron.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Förmaksflimmer innebär en snabb, oregelbunden aktivering av hjärtats förmak som leder till oregelbunden hjärtrytm. Det är den vanligaste arytmin hos vuxna och ökar i förekomst vid ökad ålder samt vid annan hjärt-kärlsjukdom. Man uppskattar att minst 3 procent av den vuxna befolkningen (≥ 20 års ålder) har förmaksflimmer men den verkliga prevalensen är oklar. Förmaksflimmer är inte alltid symtomgivande men medför ofta besvär som hjärtklappning, trötthet och andfåddhet.

Paroxysmalt förmaksflimmer definieras som återkommande episoder som går över spontant inom en vecka och oftast inom 24 timmar. Persisterande förmaksflimmer innebär att flimret slår om till sinusrytm spontant efter en vecka eller efter konvertering. Permanent förmaksflimmer innebär att flimret är bestående och man har bedömt att konverteringsförsök inte är meningsfullt.

Förekomst av förmaksflimmer medför en ökad risk att drabbas av stroke eller systemiska embolier framför allt om man redan tidigare drabbats av stroke, har hög ålder, är kvinna, har diabetes, högt blodtryck, arterosklerotisk sjukdom eller nedsatt hjärtfunktion. Man uppskattar att risken för stroke är likvärdig oavsett om förmaksflimret är paroxysmalt eller permanent. Flimmerpopulationen har en fördubblad mortalitetsrisk jämfört med normalpopulationen.

Vid paroxysmalt flimmer samt efter konvertering av persisterande flimmer återkommer flimret som regel relativt snabbt, och antiarytmiska läkemedel såsom dronedaron kan här öka chansen att hålla förmaksflimmer borta. Men behandling med sådana läkemedel kan också ge biverkningar i form av allvarligare hjärtrytmstörningar, vilka kan orsaka svimning eller i värsta fall plötslig död.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid symtomgivande, paroxysmalt eller persisterande, förmaksflimmer ger rytmreglering med dronedaron, vid en uppföljningstid på upp till 21 månader,

- ingen effekt på mortalitet jämfört med placebo (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- en absolut riskreduktion med 11 procentenheter på återfall i förmaksflimmer jämfört med placebo (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- ingen effekt på proarytmi jämfört med placebo (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- en ökad risk för studieavbrott på grund av biverkningar (odds ratio 1,64, 95-procentigt konfidensintervall 1,38–1,94) jämfört med placebo (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

Dronedaron är måttligt effektivt för att bibehålla sinusrytm efter konvertering av förmaksflimmer eller vid paroxysmalt flimmer, men medför biverkningar ledande till studieavbrott. I direkt jämförelse är amiodaron mer effektivt för att bibehålla sinusrytm (data ej visade).

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en systematisk översikt innefattande 56 randomiserade kontrollerade studier [1]. Slutsatserna för dronedaron baseras på 6 071 personer för mortalitet, proarytmi och studieavbrott på grund av biverkningar samt på 1 443 personer för återfall i förmaksflimmer.

En uppdaterad litteratursökning gjordes 2015-03-10. Socialstyrelsens bedömning är att slutsatserna är oförändrade. Ny litteratur är dock tillagd i referenslistan [2].

Saknas någon information i studierna?

Information om dronedarons effekter på viktiga kliniska parametrar såsom hjärtsvikt, livskvalitet och arbetsförmåga saknas i dessa studier. Två studier där dronedaron användes för frekvensreglering har avbrutits i förtid på grund av ökad dödlighet i behandlingsgruppen, en studie med en hjärtsviktspopulation [3] och en studie med permanent flimmer [4]. Studierna har medfört begränsad indikation för behandling med dronedaron vid förmaksflimmer.

Hälsoekonomisk bedömning

Kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår var låg vid behandling med dronedaron jämfört med amiodaron för behandling av förmaksflimmer (viss hälsoekonomisk evidens).

Referenser

1. Lafuente-Lafuente, C, Longas-Tejero, MA, Bergmann, JF, Belmin, J. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. Cochrane Database Syst Rev. 2012; 5:CD005049.

2. Hohnloser, SH, Connolly, SJ, John Camm, A, Halperin, JL, Radzik, D. An individual patient-based meta-analysis of the effects of dronedarone in patients with atrial fibrillation. Europace. 2014; 16(8):1117-24.
3. Køber, L, Torp-Pedersen, C, McMurray, JJ, Gotzsche, O, Levy, S, Crijns, H, et al. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. N Engl J Med. 2008; 358(25):2678-87.
4. Connolly, SJ, Camm, AJ, Halperin, JL, Joyner, C, Alings, M, Amerena, J, et al. Dronedarone in high-risk permanent atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011; 365(24):2268-76.

Rad: C08.04
Tillstånd: Symtomgivande, paroxysmalt eller persisterande, förmaksflimmer
Åtgärd: Rytmreglering med flekainid eller propafenon (klass I c-antiarytmika)

Rekommendation

1	2	3	4	5	**6**	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad. Effekten på återfall i förmaksflimmer är god och biverkningarna färre än för alternativa behandlingar. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten på mortalitet.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Förmaksflimmer innebär en snabb, oregelbunden aktivering av hjärtats förmak som leder till oregelbunden hjärtrytm. Det är den vanligaste arytmin hos vuxna och ökar i förekomst vid ökad ålder samt vid annan hjärt-kärlsjukdom. Man uppskattar att minst 3 procent av den vuxna befolkningen (≥ 20 års ålder) har förmaksflimmer men den verkliga prevalensen är oklar. Förmaksflimmer är inte alltid symtomgivande men medför ofta besvär som hjärtklappning, trötthet och andfåddhet.

Paroxysmalt förmaksflimmer definieras som återkommande episoder som går över spontant inom en vecka och oftast inom 24 timmar. Persisterande förmaksflimmer innebär att flimret slår om till sinusrytm spontant efter en vecka eller efter konvertering. Permanent förmaksflimmer innebär att flimret är bestående och man har bedömt att konverteringsförsök inte är meningsfullt.

Förekomst av förmaksflimmer medför en ökad risk att drabbas av stroke eller systemiska embolier framför allt om man redan tidigare drabbats av stroke, har hög ålder, är kvinna, har diabetes, högt blodtryck, arterosklerotisk

sjukdom eller nedsatt hjärtfunktion. Man uppskattar att risken för stroke är likvärdig oavsett om förmaksflimret är paroxysmalt eller permanent. Flimmerpopulationen har en fördubblad mortalitetsrisk jämfört med normalpopulationen.

Vid symtomgivande paroxysmalt flimmer samt efter konvertering av persisterande flimmer återkommer flimret som regel relativt snabbt, och antiarytmiska läkemedel såsom flekainid och propafenon kan här öka chansen att hålla förmaksflimmer borta. Men behandling med sådana läkemedel kan också ge biverkningar i form av allvarligare hjärtrymtstörningar, vilka kan orsaka svimning eller i värsta fall plötslig död.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid symtomgivande, paroxysmalt eller persisterande, förmaksflimmer ger rytmreglering med flekainid eller propafenon (klass I c-antiarytmika), vid en uppföljningstid på ett år,

- en absolut riskreduktion med 20 procentenheter på återfall i förmaksflimmer jämfört med placebo (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- en ökad risk för proarytmi (odds ratio 3,41, 95-procentigt konfidensintervall 1,28– 9,09) jämfört med placebo (begränsat vetenskapligt underlag)
- en ökad risk för studieavbrott på grund av biverkningar (odds ratio 1,93, 95-procentigt konfidensintervall 1,27–2,93) jämfört med placebo (begränsat vetenskapligt underlag).

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av flekainid eller propafenon på mortalitet vid symtomgivande, paroxysmalt eller persisterande, förmaksflimmer.

Flekainid/Propafenon är måttligt effektivt för att bibehålla sinusrytm efter konvertering av förmaksflimmer eller vid paroxysmalt flimmer, men medför biverkningar liksom ökad risk för proarytmier.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en systematisk översikt innefattande 56 randomiserade kontrollerade studier [1]. Slutsatserna baseras på 1 309 personer.

Saknas någon information i studierna?

Information om flekainid och propafenons effekter på viktiga kliniska parametrar såsom stroke, hjärtsvikt, livskvalitet och arbetsförmåga saknas i dessa studier. Effekter och bieffekter av dessa läkemedel hos kvinnor och äldre är heller inte särskilt redovisade, inte heller långtidsdata.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Lafuente-Lafuente, C, Longas-Tejero, MA, Bergmann, JF, Belmin, J. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. Cochrane Database Syst Rev. 2012; 5:CD005049.

Rad: C08.05
Tillstånd: Symtomgivande, paroxysmalt eller persisterande, förmaksflimmer
Åtgärd: Rytmreglering med sotalol

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	**9**	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Åtgärden ger en ökad risk för förtida död och det finns alternativa behandlingar som har bättre effekt.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Förmaksflimmer innebär en snabb, oregelbunden aktivering av hjärtats förmak som leder till oregelbunden hjärtrytm. Det är den vanligaste arytmin hos vuxna och ökar i förekomst vid ökad ålder samt vid annan hjärt-kärlsjukdom. Man uppskattar att minst 3 procent av den vuxna befolkningen (≥ 20 års ålder) har förmaksflimmer men den verkliga prevalensen är oklar. Förmaksflimmer är inte alltid symtomgivande men medför ofta besvär som hjärtklappning, trötthet och andfåddhet.

Paroxysmalt förmaksflimmer definieras som återkommande episoder som går över spontant inom en vecka och oftast inom 24 timmar. Persisterande förmaksflimmer innebär att flimret slår om till sinusrytm spontant efter en vecka eller efter konvertering. Permanent förmaksflimmer innebär att flimret är bestående och man har bedömt att konverteringsförsök inte är meningsfullt.

Förekomst av förmaksflimmer medför en ökad risk att drabbas av stroke eller systemiska embolier framför allt om man redan tidigare drabbats av stroke, har hög ålder, är kvinna, har diabetes, högt blodtryck, arterosklerotisk sjukdom eller nedsatt hjärtfunktion. Man uppskattar att risken för stroke är likvärdig oavsett om förmaksflimret är paroxysmalt eller permanent. Flimmerpopulationen har en fördubblad mortalitetsrisk jämfört med normalpopulationen.

Vid paroxysmalt flimmer samt efter konvertering av persisterande flimmer återkommer flimret som regel relativt snabbt, och antiarytmiska läkemedel såsom sotalol kan här öka chansen att hålla förmaksflimmer borta. Men be-

handling med sådana läkemedel kan också ge biverkningar i form av allvarligare hjärtrymtstörningar, vilka kan orsaka svimning eller i värsta fall plötslig död.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid symtomgivande, paroxysmalt eller persisterande, förmaksflimmer ger rytmreglering med sotalol, vid en uppföljningstid på ett år,

- en absolut riskökning med 1,5 procentenheter på mortalitet jämfört med placebo (begränsat vetenskapligt underlag)
- en absolut riskreduktion med 12 procentenheter på återfall i förmaksflimmer jämfört med placebo (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- en ökad risk för proarytmi (odds ratio 3,26, 95-procentigt konfidensintervall 2,13–4,98) jämfört med placebo (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- en ökad risk för studieavbrott på grund av biverkningar (odds ratio 2,25, 95-procentigt konfidensintervall 1,28–3,94) jämfört med placebo (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

Sotalol är måttligt effektivt för att bibehålla sinusrytm efter konvertering av förmaksflimmer eller vid paroxysmalt flimmer, men medför biverkningar liksom ökad risk för proarytmier. Sotalolbehandling medför också en liten men signifikant ökad mortalitetsrisk. Författarna till översiktsartikeln skriver att av dessa skäl bör behandling med sotalol användas med stor återhållsamhet och försiktighet.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en systematisk översikt innefattande 56 randomiserade kontrollerade studier [1]. Slutsatserna baseras på 3 002 personer för mortalitet och flimmeråterfall.

Saknas någon information i studierna?

Information om effekter av sotalol på viktiga kliniska parametrar såsom stroke, hjärtsvikt, livskvalitet och arbetsförmåga saknas i dessa studier. Effekter och bieffekter av sotalol hos kvinnor och äldre är heller inte särskilt redovisade, inte heller långtidsdata.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Lafuente-Lafuente, C, Longas-Tejero, MA, Bergmann, JF, Belmin, J. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. Cochrane Database Syst Rev. 2012; 5:CD005049.

Rad: C09.01
Tillstånd: Symtomgivande paroxysmalt förmaksflimmer utan att rytmreglerande läkemedelsbehandling med klass I- eller klass III-preparat först prövats
Åtgärd: Kateterablation

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	**7**	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad och alternativa, icke-invasiva behandlingar finns.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Förmaksflimmer innebär en snabb, oregelbunden aktivering av hjärtats förmak som leder till oregelbunden hjärtrytm. Det är den vanligaste arytmin hos vuxna och ökar i förekomst vid ökad ålder samt vid annan hjärt-kärlsjukdom. Man uppskattar att minst 3 procent av den vuxna befolkningen (≥ 20 års ålder) har förmaksflimmer men den verkliga prevalensen är oklar. Förmaksflimmer är inte alltid symtomgivande men medför ofta besvär som hjärtklappning, trötthet och andfåddhet.

Paroxysmalt förmaksflimmer definieras som återkommande episoder som går över spontant inom en vecka och oftast inom 24 timmar. Persisterande förmaksflimmer innebär att flimret slår om till sinusrytm spontant efter en vecka eller efter konvertering. Permanent förmaksflimmer innebär att flimret är bestående och man har bedömt att konverteringsförsök inte är meningsfullt.

Förekomst av förmaksflimmer medför en ökad risk att drabbas av stroke eller systemiska embolier framför allt om man redan tidigare drabbats av stroke, har hög ålder, är kvinna, har diabetes, högt blodtryck, aterosklerotisk sjukdom eller nedsatt hjärtfunktion. Man uppskattar att risken för stroke är likvärdig oavsett om förmaksflimret är paroxysmalt eller permanent. Flimmerpopulationen har en fördubblad mortalitetsrisk jämfört med normalpopulationen.

Flimmer kan delas in i olika typer beroende på symtomens svårighetsgrad enligt en klassificering från European Heart Rhythm Association (EHRA).. Vid symtomgivande (EHRA-score ≥ 2) paroxysmalt flimmer finns skäl att söka bibehålla sinusrytm. Antiarytmiska läkemedel kan här öka chansen att hålla förmaksflimmer borta och är i dag förstahandsåtgärd vid rytmreglering av symtomgivande paroxysmalt förmaksflimmer. Även kateterablation med

elektrisk isolering av lungvener vilka mynnar i vänster förmak har visats vara effektivt för att förhindra flimmeråterfall. Frågeställningen här är om sådan kateterablation är effektiv och säker som förstahandsåtgärd vid symtomgivande paroxysmalt förmaksflimmer.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid symtomgivande paroxysmalt förmaksflimmer, utan att rytmreglerande läkemedelsbehandling med klass I- eller klass III-preparat först prövats, ger kateterablation

- ingen effekt på kumulativ flimmerbörda jämfört med rytmreglerande läkemedelsbehandling vid en uppföljningstid på två år (begränsat vetenskapligt underlag)
- en absolut ökning med 14 procentenheter på andel patienter med flimmerfrihet jämfört med rytmreglerande läkemedelsbehandling (begränsat vetenskapligt underlag).

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av kateterablation på livskvalitet vid symtomgivande paroxysmalt förmaksflimmer utan att rytmreglerande läkemedelsbehandling med klass I- eller klass III-preparat först prövats.

Kateterablation är i denna studie minst lika effektiv som antiarytmika för att bibehålla sinusrytm vid paroxysmalt flimmer, men ingreppet medför risk för allvarliga komplikationer.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Andelen allvarliga händelser var lika i båda grupper (25 för kateterablation och 22 för läkemedelsbehandling, $p = 0,45$), men ett dödsfall orsakades av procedurrelaterad cerebral emboli. Övriga dödsfall (två för kateterablation och fyra för läkemedelsbehandling) kunde inte relateras till insatt behandling.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en prospektiv randomiserad studie [1]. Slutsatserna baseras på 294 patienter för samtliga effektmått.

Saknas någon information i studierna?

Effekter på viktiga kliniska parametrar såsom överlevnad, stroke och hjärtsvikt saknas. Uppföljningen är också relativt kort (två år).

Hälsoekonomisk bedömning

För den yngre patientpopulationen (under 50 år) var kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår låg för kateterablation vid symtomgivande paroxysmalt förmaksflimmer, utan föregående läkemedelsbehandling, jämfört med antiarytmiska läkemedel (viss hälsoekonomisk evidens).

Referenser

1. Cosedis Nielsen, J, Johannessen, A, Raatikainen, P, Hindricks, G, Walfridsson, H, Kongstad, O, et al. Radiofrequency ablation as initial therapy in paroxysmal atrial fibrillation. N Engl J Med. 2012; 367(17):1587-95.

Rad: C10.01
Tillstånd: Symtomgivande paroxysmalt förmaksflimmer trots försök med rytmreglerande läkemedelsbehandling
Åtgärd: Kateterablation

Rekommendation

1	2	3	**4**	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad och alternativa behandlingar saknas.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Förmaksflimmer innebär en snabb, oregelbunden aktivering av hjärtats förmak som leder till oregelbunden hjärtrytm. Det är den vanligaste arytmin hos vuxna och ökar i förekomst vid ökad ålder samt vid annan hjärt-kärlsjukdom. Man uppskattar att minst 3 procent av den vuxna befolkningen (≥ 20 års ålder) har förmaksflimmer men den verkliga prevalensen är oklar. Förmaksflimmer är inte alltid symtomgivande men medför ofta besvär som hjärtklappning, trötthet och andfåddhet.

Paroxysmalt förmaksflimmer definieras som återkommande episoder som går över spontant inom en vecka och oftast inom 24 timmar. Persisterande förmaksflimmer innebär att flimret slår om till sinusrytm spontant efter en vecka eller efter konvertering. Permanent förmaksflimmer innebär att flimret är bestående och man har bedömt att konverteringsförsök inte är meningsfullt.

Förekomst av förmaksflimmer medför en ökad risk att drabbas av stroke eller systemiska embolier framför allt om man redan tidigare drabbats av stroke, har hög ålder, är kvinna, har diabetes, högt blodtryck, aterosklerotisk sjukdom eller nedsatt hjärtfunktion. Man uppskattar att risken för stroke är likvärdig oavsett om förmaksflimret är paroxysmalt eller permanent. Flimmerpopulationen har en fördubblad mortalitetsrisk jämfört med normalpopulationen.

Flimmer kan delas in i olika typer beroende på symtomens svårighetsgrad enligt en klassificering från European Heart Rhythm Association (EHRA). Vid symtomgivande (EHRA-score ≥ 2) paroxysmalt flimmer finns skäl att söka bibehålla sinusrytm. Antiarytmiska läkemedel kan här öka chansen att hålla förmaksflimmer borta och är i dag förstahandsåtgärd vid rytmreglering av symtomgivande paroxysmalt förmaksflimmer. Även kateterablation med elektrisk isolering av lungvener vilka mynnar i vänster förmak har visats vara effektivt för att förhindra flimmeråterfall. Frågeställningen här är om sådan kateterablation är effektiv och säker vid behandling av uttalat symtomgivande paroxysmalt förmaksflimmer när läkemedelsbehandling inte är effektiv.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid symtomgivande paroxysmalt förmaksflimmer trots försök med rytmreglerande läkemedelsbehandling ger kateterablation

- en signifikant minskad risk för flimmeråterfall jämfört med fortsatt rytmreglerande läkemedelsbehandling (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av kateterablation på mortalitet och emboliska komplikationer.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

I översikterna redovisas allvarliga komplikationer till följd av kateterablation vilka i Parkash översikt uppgavs förekomma i 1,5 procent av ingreppen varav dödsfall förekom hos 0,07 procent.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår två systematiska översikter med delvis samma ingående randomiserade kontrollerade studier [1, 2]. För flimmeråterfall baseras slutsatserna på båda översikterna med 760 respektive 686 personer. Slutsatserna baseras på en översikt för mortalitet och emboliska komplikationer och 137 respektive 167 personer.

Saknas någon information i studierna?

Effekter på viktiga kliniska parametrar såsom överlevnad, stroke och hjärtsvikt saknas. Uppföljningen är också relativt kort (två år).

Hälsoekonomisk bedömning

Kateterablation i jämförelse med antiarytmiska läkemedel vid uttalat, symtomgivande förmaksflimmer trots adekvat läkemedelsbehandling har visat sig generera en låg till måttlig kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (viss hälsoekonomisk evidens).

Referenser

1. Chen, HS, Wen, JM, Wu, SN, Liu, JP. Catheter ablation for paroxysmal and persistent atrial fibrillation. Cochrane Database Syst Rev. 2012; 4:CD007101.
2. Parkash, R, Tang, AS, Sapp, JL, Wells, G. Approach to the catheter ablation technique of paroxysmal and persistent atrial fibrillation: a meta-analysis of the randomized controlled trials. J Cardiovasc Electrophysiol. 2011; 22(7):729-38.

Rad: C11.01
Tillstånd: Symtomgivande persisterande förmaksflimmer trots försök med rytmreglerande läkemedelsbehandling
Åtgärd: Kateterablation

Rekommendation

1	2	3	4	**5**	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad och alternativa behandlingar saknas. Effekten av åtgärden är dock inte lika god som vid paroxysmalt förmaksflimmer.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Förmaksflimmer innebär en snabb, oregelbunden aktivering av hjärtats förmak som leder till oregelbunden hjärtrytm. Det är den vanligaste arytmin hos vuxna och ökar i förekomst vid ökad ålder samt vid annan hjärt-kärlsjukdom. Man uppskattar att minst 3 procent av den vuxna befolkningen (≥ 20 års ålder) har förmaksflimmer men den verkliga prevalensen är oklar. Förmaksflimmer är inte alltid symtomgivande men medför ofta besvär som hjärtklappning, trötthet och andfåddhet.

Paroxysmalt förmaksflimmer definieras som återkommande episoder som går över spontant inom en vecka och oftast inom 24 timmar. Persisterande förmaksflimmer innebär att flimret slår om till sinusrytm spontant efter en vecka eller efter konvertering. Permanent förmaksflimmer innebär att flimret är bestående och man har bedömt att konverteringsförsök inte är meningsfullt.

Förekomst av förmaksflimmer medför en ökad risk att drabbas av stroke eller systemiska embolier framför allt om man redan tidigare drabbats av stroke, har hög ålder, är kvinna, har diabetes, högt blodtryck, aterosklerotisk sjukdom eller nedsatt hjärtfunktion. Man uppskattar att risken för stroke är

likvärdig oavsett om förmaksflimret är paroxysmalt eller permanent. Flimmerpopulationen har en fördubblad mortalitetsrisk jämfört med normalpopulationen.

Flimmer kan delas in i olika typer beroende på symtomens svårighetsgrad enligt en klassificering från European Heart Rhythm Association (EHRA).Vid symtomgivande (EHRA-score ≥ 2) paroxysmalt flimmer finns skäl att söka bibehålla sinusrytm. Antiarytmiska läkemedel kan här öka chansen att hålla förmaksflimmer borta och är i dag förstahandsåtgärd vid rytmreglering av symtomgivande paroxysmalt förmaksflimmer. Även kateterablation med elektrisk isolering av lungvener vilka mynnar i vänster förmak har visats vara effektivt för att förhindra flimmeråterfall. Frågeställningen här är om sådan kateterablation är effektiv och säker vid behandling av uttalat symtomgivande paroxysmalt förmaksflimmer när läkemedelsbehandling inte är effektiv.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid symtomgivande persisterande förmaksflimmer trots försök med rytmreglerande läkemedelsbehandling ger kateterablation

- en signifikant minskad risk för flimmeråterfall jämfört med fortsatt rytmreglerande läkemedelsbehandling (begränsat vetenskapligt underlag).

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av kateterablation på mortalitet och emboliska komplikationer.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

I översikterna redovisas allvarliga komplikationer till följd av kateterablation vilka i Parkash översikt uppgavs förekomma i 1,5 procent av ingreppen varav dödsfall förekom hos 0,07 procent.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår två systematiska översikter med delvis samma ingående randomiserade kontrollerade studier [1, 2]. För flimmeråterfall baseras slutsatserna på båda översikterna med 760 respektive 354 personer. Slutsatserna baseras på en översikt för mortalitet och emboliska komplikationer och 137 respektive 167 personer.

Saknas någon information i studierna?

Effekter på viktiga kliniska parametrar såsom överlevnad, stroke och hjärtsvikt saknas. Uppföljningen är också kort (cirka ett år).

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Chen, HS, Wen, JM, Wu, SN, Liu, JP. Catheter ablation for paroxysmal and persistent atrial fibrillation. Cochrane Database Syst Rev. 2012; 4:CD007101.
2. Parkash, R, Tang, AS, Sapp, JL, Wells, G. Approach to the catheter ablation technique of paroxysmal and persistent atrial fibrillation: a meta-analysis of the randomized controlled trials. J Cardiovasc Electrophysiol. 2011; 22(7):729-38.

Rad: C12.01
Tillstånd: Uttalat, symtomgivande förmaksflimmer trots adekvat rytmreglerande läkemedels-behandling
Åtgärd: Maze-kirurgi (full-maze) oavsett lesionsteknik

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	**7**	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor svårighetsgrad och det vetenskapliga underlaget för åtgärden är starkare än det för minimalinvasiv kirurgisk ablation.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

- Maze-kirurgi som behandling av förmaksflimmer är en etablerad metod med god effekt (85–95 procents frihet från recidiv av förmaksflimmer) men med en viss mortalitet och risk för allvarliga komplikationer (visst vetenskapligt underlag).

Ett flertal patientserier finns publicerade där man uppnått frihet från förmaksflimmer ett år efter ingreppet på mellan 68–100 procent [1-3]. Dessutom anses metoden reducera risken för stroke. En nyligen publicerad metaanalys omfattande 69 rapporter (cirka 20 procent av dem med någon form av kontrollgrupp) om sammanlagt 5 885 patienter rapporterar överlevnad och frihet från förmaksflimmer upp till tre år efter ingreppet. Friheten från förmaksflimmer var signifikant bättre hos opererade patienter än hos de i kontrollgrupperna, nämligen 85–90 jämfört med 47–61 procent [4].

Randomiserade studier saknas och det finns stora variationer i publicerade serier beträffande fördelning av paroxysmala och permanenta flimmer, samtidig annan hjärtkirurgi och uppföljning och behandling efter ingreppet. SBU-alert har bedömt metoden 2002 [5].

Rapporterade komplikationer utgörs av reoperation för blödning (2,7–6,7 procent) och postoperativt pacemakerbehov, huvudsakligen beroende på underliggande sinusknutesjukdom (2,7–15 procent). 30-dagarsmortaliteten vid ingreppet har i olika serier angivits till mellan 0 och 2 procent [3]. Enligt svenska registerdata är den perioperativa komplikationsrisken 5–10 procent inklusive infektioner (personlig kommunikation).

Vilka studier ingår i granskningen?

Socialstyrelsens bedömning 2015 är att slutsatserna från 2008 kvarstår och att det därför inte finns behov av ny litteratursökning.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar, eftersom Socialstyrelsen har sökt efter hälsoekonomiskt underlag men inte funnit något relevant material.

Referenser

1. Schaff, HV, Dearani, JA, Daly, RC, Orszulak, TA, Danielson, GK. Cox-Maze procedure for atrial fibrillation: Mayo Clinic experience. Seminars in thoracic and cardiovascular surgery. 2000; 12(1):30-7.
2. Lonnerholm, S, Blomstrom, P, Nilsson, L, Oxelbark, S, Jideus, L, Blomstrom-Lundqvist, C. Effects of the maze operation on health-related quality of life in patients with atrial fibrillation. Circulation. 2000; 101(22):2607-11.
3. Khargi, K, Hutten, BA, Lemke, B, Deneke, T. Surgical treatment of atrial fibrillation; a systematic review. Eur J Cardiothorac Surg. 2005; 27(2):258-65.
4. Barnett, SD, Ad, N. Surgical ablation as treatment for the elimination of atrial fibrillation: a meta-analysis. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. 2006; 131(5):1029-35.
5. SBU. SBU-Alert. Mazeoperation vid förmaksflimmer. 2002.

Rad: C12.02
Tillstånd: Uttalat, symtomgivande förmaksflimmer trots adekvat rytmreglerande läkemedels-behandling
Åtgärd: Minimalinvasiv kirurgisk ablation

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor svårighetsgrad. Underlaget är begränsat på viktiga effektmått.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Förmaksflimmer som är uttalat, symtomgivande, trots adekvat rytmreglerande läkemedelsbehandling, kan framgångsrikt behandlas med öppen hjärtkirurgi så kallad Cox Maze-operation där man skapar en labyrint för impulserna att löpa genom. Metoden har utvecklats och en modifierad operation kan nu utföras genom minimalinvasiv kirurgisk ablation via thorakoskopi. Labyrinten skapas då med hjälp av radiofrekvensenergi. Många av de patienter som i dag blir aktuella för thorakoskopisk ablation eller öppen maze-kirurgi har tidigare genomgått kateterburen ablation utan önskad effekt.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid uttalat, symtomgivande förmaksflimmer, trots adekvat rytmreglerande läkemedelsbehandling, ger minimalinvasiv kirurgisk ablation

- en absolut riskreduktion med 29 procentenheter på förekomst av vänster förmaksarytmier med duration > 30 sekunder efter ett år utan antiarytmisk medicinering jämfört med kateterburen ablation (begränsat vetenskapligt underlag)
- en absolut riskökning på 18,5 procentenheter på förekomst av allvarliga komplikationer jämfört med kateterburen ablation (begränsat vetenskapligt underlag).

Effekten bedöms kliniskt relevant och bestående i åtminstone ett år.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Metoden är förenad med relativt hög frekvens av komplikationer, 34,4 procent jämfört med 15,9 procent hos kontrollgruppen. Dessa komplikationer är framför allt av karaktären pneumothorax, blödning och sårinfektion. De sker

framför allt i den omedelbart postoperativa perioden men skillnaden kvarstår efter ett år.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en randomiserad kontrollerad studie [1]. Slutsatserna baseras på 124 personer för effektmåtten frihet från vänster förmaksarytmier med duration > 30 sekunder efter ett år utan antiarytmisk medicinering och allvarliga komplikationer.

Interventionsgruppen genomgick minimalinvasiv kirurgisk ablation av vänster förmak. Kontrollgruppen erhöll kateterburen ablation av vänster förmak. I båda grupperna användes radiofrekvensenergi som energikälla.

Saknas någon information i studierna?

Det saknas information om påverkan på mortalitet och livskvalitet. Överhuvudtaget behövs fler randomiserade kontrollerade studier med längre uppföljning och på ett mer oselekterat klientel för att bekräfta tidigare gjorda fynd.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar, eftersom Socialstyrelsen har sökt efter hälsoekonomiskt underlag men inte funnit något relevant material.

Referenser

1. Boersma, LV, Castella, M, van Boven, W, Berruezo, A, Yilmaz, A, Nadal, M, et al. Atrial fibrillation catheter ablation versus surgical ablation treatment (FAST): a 2-center randomized clinical trial. Circulation. 2012; 125(1):23-30.

Rad: C13.01
Tillstånd: Symtomgivande förmaksflimmer trots frekvensreglerande läkemedelsbehandling
Åtgärd: Pacemaker och His-ablation

Rekommendation

1	2	3	**4**	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor svårighetsgrad och effekten av åtgärden är stor.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

- Pacemakerbehandling tillsammans med His-ablation ger en stabilisering av rytmen och frekvensreglering med subjektiva förbättringar när läkemedelsbehandling varit otillräcklig eller inte tolereras (evidensstyrka 1).

Ingreppet kan enligt registerdata och observationsstudier genomföras med näst intill 100 procents lyckandefrekvens. Komplikationsfrekvensen är mindre än 1 procent.

I en metaanalys av 21 studier, omfattande totalt 1 181 patienter, gav His-ablation signifikanta förbättringar i symtom, livskvalitet, arbetsförmåga, vänsterkammarfunktion samt sjukvårdskonsumtion [1]. Det vetenskapliga värdet av denna metaanalys är dock begränsat eftersom endast två av studierna var randomiserade och kontrollerade.

Resultatet av dessa två studier samt ytterligare tre randomiserade studier, omfattande sammanlagt drygt 200 patienter, visar att objektiva funktionsmått, exempelvis arbetsförmåga och vänsterkammarfunktion, inte förbättras jämfört med läkemedelsbehandling.. Däremot förbättras subjektiva besvär signifikant, framför allt när det gäller palpitationsbesvär [2-5]. I två av studierna [2, 5] inkluderades patienter med paroxysmala förmaksflimmer.

Det finns inga vetenskapliga belägg för att mortaliteten påverkas vare sig negativt eller positivt efter en His-ablation [6].

Vilka studier ingår i granskningen?

En uppdaterad litteratursökning 2013-03-08 och 2013-04-09 identifierade fyra nya studier inom området [7-10]. Socialstyrelsens bedömning är dock att slutsatserna är oförändrade. Den nya litteraturen är tillagd i referenslistan.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar, eftersom Socialstyrelsen har sökt efter hälsoekonomiskt underlag men inte funnit något relevant material.

Referenser

1. Wood, MA, Brown-Mahoney, C, Kay, GN, Ellenbogen, KA. Clinical outcomes after ablation and pacing therapy for atrial fibrillation : a meta-analysis. Circulation. 2000; 101(10):1138-44.
2. Marshall, HJ, Harris, ZI, Griffith, MJ, Holder, RL, Gammage, MD. Prospective randomized study of ablation and pacing versus medical therapy for paroxysmal atrial fibrillation: effects of pacing mode and mode-switch algorithm. Circulation. 1999; 99(12):1587-92.
3. Levy, T, Walker, S, Mason, M, Spurrell, P, Rex, S, Brant, S, et al. Importance of rate control or rate regulation for improving exercise capacity and quality of life in patients with permanent atrial fibrillation and normal left ventricular function: a randomised controlled study. Heart. 2001; 85(2):171-8.
4. Brignole, M, Menozzi, C, Gianfranchi, L, Musso, G, Mureddu, R, Bottoni, N, et al. Assessment of atrioventricular junction ablation and

VVIR pacemaker versus pharmacological treatment in patients with heart failure and chronic atrial fibrillation: a randomized, controlled study. Circulation. 1998; 98(10):953-60.

5. Brignole, M, Gianfranchi, L, Menozzi, C, Alboni, P, Musso, G, Bongiorni, MG, et al. Assessment of atrioventricular junction ablation and DDDR mode-switching pacemaker versus pharmacological treatment in patients with severely symptomatic paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled study. Circulation. 1997; 96(8):2617-24.
6. Ozcan, C, Jahangir, A, Friedman, PA, Patel, PJ, Munger, TM, Rea, RF, et al. Long-term survival after ablation of the atrioventricular node and implantation of a permanent pacemaker in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2001; 344(14):1043-51.
7. Lim, KT, Davis, MJ, Powell, A, Arnolda, L, Moulden, K, Bulsara, M, et al. Ablate and pace strategy for atrial fibrillation: long-term outcome of AIRCRAFT trial. Europace. 2007; 9(7):498-505.
8. Chen, L, Hodge, D, Jahangir, A, Ozcan, C, Trusty, J, Friedman, P, et al. Preserved left ventricular ejection fraction following atrioventricular junction ablation and pacing for atrial fibrillation. J Cardiovasc Electrophysiol. 2008; 19(1):19-27.
9. Brignole, M, Botto, GL, Mont, L, Oddone, D, Iacopino, S, De Marchi, G, et al. Predictors of clinical efficacy of 'Ablate and Pace' therapy in patients with permanent atrial fibrillation. Heart. 2012; 98(4):297-302.
10. Brignole, M, Botto, G, Mont, L, Iacopino, S, De Marchi, G, Oddone, D, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients undergoing atrioventricular junction ablation for permanent atrial fibrillation: a randomized trial. Eur Heart J. 2011; 32(19):2420-9.

Rad: C14.01
Tillstånd: Förmaksflimmer, låg risk att drabbas av stroke (CHA_2DS_2-VASc = 0)
Åtgärd: Nya orala antikoagulantia (direkta trombinhämmare och faktor Xa-hämmare) eller vitamin K-antagonister

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Tillståndets svårighetsgrad är liten och det finns risk för allvarliga biverkningar.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Förmaksflimmer innebär snabb, oregelbunden aktivering av hjärtats förmak under mer än 30 sekunder som leder till oregelbunden hjärtrytm. Paroxysmalt förmaksflimmer definieras som återkommande (mer än en) episoder som går över spontant inom en vecka och oftast inom 24 timmar. Persisterande förmaksflimmer innebär att flimret inte går över spontant inom en vecka utan slår om till sinusrytm först efter elektrisk eller farmakologisk konvertering. Kroniskt eller permanent förmaksflimmer innebär att flimret är bestående.

Riskbedömning att drabbas av stroke eller systemiska embolier sker ofta enligt CHA_2DS_2-VASc där C = cardiac insufficiency, hjärtsvikt (1p), H = hypertoni (1p), A = ålder (≥ 75 år 2p), D = diabetes (1p), S = stroke/TIA/trombembolism (2p), V = vaskulär sjukdom (1p), A = ålder (65–74 år 1p), Sc = sex category (kvinna 1p). Högre poäng innebär en ökad risk. Man uppskattar att risken för stroke är likvärdig oavsett om förmaksflimret är paroxysmalt eller permanent.

Risken för stroke, transitorisk ischemisk attack (TIA) eller perifer emboli är 0,3 procent per år vid CHA_2DS_2-VASc = 0; 1 procent vid CHA_2DS_2-VASc = 1 och 3,3–20,3 procent vid CHA_2DS_2-VASc ≥ 2 [1].

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en liten svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av nya antikoagulantia (direkta trombinhämmare och faktor Xa-hämmare) eller vitamin K-antagonister vid förmaksflimmer och låg risk att drabbas av stroke.

Detta eftersom personer med förmaksflimmer och låg risk att drabbas av stroke inte har studerats i samband med den aktuella åtgärden.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Ej bedömbart på grund av avsaknad av data.

Vilka studier ingår i granskningen?

I de randomiserade kontrollerade studier (RE-LY, ROCKET AF och ARISTOTLE) [2-4] där nya orala antikoagulantia (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) jämförts med warfarin hos personer med förmaksflimmer exkluderas individer utan förhöjd strokerisk (CHA_2DS_2-VASc = 0). Data saknas därför för personer med CHA_2DS_2-VASc = 0.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Friberg, L, Rosenqvist, M, Lip, GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. Eur Heart J. 2012; 33(12):1500-10.
2. Connolly, SJ, Ezekowitz, MD, Yusuf, S, Eikelboom, J, Oldgren, J, Parekh, A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009; 361(12):1139-51.
3. Patel, MR, Mahaffey, KW, Garg, J, Pan, G, Singer, DE, Hacke, W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011; 365(10):883-91.
4. Granger, CB, Alexander, JH, McMurray, JJ, Lopes, RD, Hylek, EM, Hanna, M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011; 365(11):981-92.

Rad: C15.01
Tillstånd: Förmaksflimmer, förhöjd risk att drabbas av stroke (CHA_2DS_2-VASc = 1 för män och CHA_2DS_2-VASc = 2 för kvinnor)
Åtgärd: Nya orala antikoagulantia (direkta trombinhämmare och faktor Xa-hämmare)

Rekommendation

1	2	3	4	**5**	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en liten till måttlig svårighetsgrad och åtgärden har god effekt på viktiga effektmått. Risken för blödning är likvärdig eller lägre jämfört med vitamin K-antagonister.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Förmaksflimmer innebär snabb, oregelbunden aktivering av hjärtats förmak under mer än 30 sekunder som leder till oregelbunden hjärtrytm. Paroxysmalt förmaksflimmer definieras som återkommande (mer än en) episoder som går över spontant inom en vecka och oftast inom 24 timmar. Persisterande förmaksflimmer innebär att flimret inte går över spontant inom en vecka utan slår om till sinusrytm först efter elektrisk eller farmakologisk konvertering. Kroniskt eller permanent förmaksflimmer innebär att flimret är bestående.

Riskbedömning att drabbas av stroke eller systemiska embolier sker ofta enligt CHA_2DS_2-VASc där C = cardiac insufficiency, hjärtsvikt (1p), H = hypertoni (1p), A = ålder (≥ 75 år 2p), D = diabetes (1p),
S = stroke/TIA/trombembolism (2p), V = vaskulär sjukdom (1p), A = ålder (65–74 år 1p), Sc = sex category (kvinna 1p). Högre poäng innebär en ökad risk. Man uppskattar att risken för stroke är likvärdig oavsett om förmaksflimret är paroxysmalt eller permanent.

Kvinnligt kön i sig medför inte ökad strokerisk i frånvaro av andra riskfaktorer [1] och betraktas därför som en riskmodifierande faktor och inte som en oberoende riskfaktor [2].

Åtgärden avser profylaktisk behandling med non-vitamin K orala antikoagulantia (NOAK), det vill säga dabigatran, rivaroxaban, apixaban och edoxaban, jämfört med vitamin K-antagonister för att skydda mot stroke eller systemisk embolism.

Vid CHA_2 DS_2-VASc 2–9 p är risken för stroke, transitorisk ischemisk attack (TIA) eller perifer emboli mellan 3,3 och 20,3 procent per år [3]. Patienter med CHA_2 DS_2-VASc 0p har en risk på 0,3 procent per år att drabbas av en tromboembolisk händelse utan antikoagulantiabehandling [3]. Vid CHA_2 DS_2-VASc 1 poäng för män och 2 poäng för kvinnor har rapporterats

mycket olika resultat; från 0,1 till 2,8 procent årlig risk för tromboemboliska händelser [4].

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en liten till måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid förmaksflimmer och förhöjd risk att drabbas av stroke (CHA_2DS_2-VASc = 1 poäng för män och CHA_2DS_2-VASc = 2 poäng för kvinnor) ger NOAK (direkta trombinhämmaren dabigatran 150 mg x 2, faktor Xa-hämmaren rivaroxaban 20 mg x 1, faktor Xa-hämmaren apixaban 5 mg x 2 och faktor Xa hämmaren edoxaban 60 mg x 1)

- en absolut riskreduktion på 0,78 procentenheter samt en relativ risk på 0,90 (95-procentigt konfidensintervall 0,85–0,95) för mortalitet jämfört med warfarin (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- en absolut riskreduktion på 0,69 procentenheter samt en relativ risk på 0,81 (95-procentigt konfidensintervall 0,73–0,91) för stroke eller systemisk embolism jämfört med warfarin (starkt vetenskapligt underlag)
- en likvärdig risk för allvarlig blödning jämfört med warfarin (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- en absolut riskreduktion på 0,75 procentenheter samt en relativ risk på 0,48 (95-procentigt konfidensintervall 0,39–0,59) för intrakraniell blödning jämfört med warfarin (starkt vetenskapligt underlag).

Samtliga gynnsamma effekter av nya antikoagulantia bedöms vara kliniskt relevanta.

Uppföljningstiden i RE-LY- [5, 6], ROCKET-AF- [7, 8], ARISTOTLE [9, 10] och ENGAGE TIM 48-studierna [11] varierade mellan 657 och 1022 dagar [12], det vill säga ungefär 1,8 och 2,8 år.

I prespecificerade subgruppsanalyser sågs liknande risk för allvarlig blödning oavsett ålder, kön, diabetes mellitus, njurfunktion, CHADs score och erfarenhet av antikoagulatia-behandling. Däremot sågs en ökad blödningsrisk hos centra med sämre warfarin-monitorering (cTTR <66) jämfört med bättre (cTTR ≥66) monitorering [12].

För låg-dos NOAK jämfört med warfarin, dvs dabigatran 110 mg x 1 i RELY-studien samt edoxaban 30 mg x 1 i ENGAFE-AF-studien, sågs liknande resultat av minskad risk för död oavsett orsak, stroke eller systematisk embolism och intrakraniell blödning [12].

För enbart FXa-hämmarna jämfört med warfarin, dvs rivaroxaban, apixaban och edoxaban sågs liknande resultat som i huvudanalysen med minskad risk för stroke eller systemisk embolism samt risk för allvarlig blödning [12].

I uppföljande real world data-analyser finns rapporterad effekt och säkerhet av NOAK-behandlade jämfört med warfarin-behandlade patienter i rutinsjukvården i USA [13] respektive i Sverige [14]. Hos drygt 72 000 personer behandlade med dabigatran inom Medicare-registret i USA sågs liknande resultat som i RELY-studien med minskad mortalitet, minskad risk för ischemisk stroke, minskad risk

för intracerebral och intrakraniella blödningar samt ökad risk för gastrointestinala blödningar [13]. För svenska förhållanden med generellt avsevärt bättre warfarin-monitorering (medel TTR 70 procent) än i andra länders sågs hos drygt 12 000 patienter i kvalitetsregistret AURICULA likvärdig andel tromboemboliska/trombotiska händelser och gastrointestinala blödningar men minskad andel intrakraniella blödningar och minskad andel stroke till följt av intracerebral blödning samt minskad risk för annan allvarlig blödning [14].

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

I metaanalysen [12] sågs ökad risk för gastrintestinala blödningar i NOAK-gruppen jämfört med warfarin-gruppen; relativ risk 1,25 (95 procent konfidensintervall 1,01-1,55).

Dabigatran: Dyspepsi var mer vanligt förekommande bland personer behandlade med 110 eller 150 mg dabigatran (11,8 respektive 11,3 procent under behandlingstiden) jämfört med warfarinbehandlade (5,8 procent) vilket innebär en absolut riskökning på 6 respektive 5,5 procent (numbers needed to harm = 17 och 18) [5]. Även gastrointestinala blödningar sågs mer frekvent i gruppen som behandlades med 150 mg dabigatran (1,51 procent under behandlingstiden) jämfört med warfarin (1,02 procent) vilket innebär en absolut riskökning på 0,49 procent (numbers needed to harm = 204) [5]. En initial misstanke om en trend till ökad risk för hjärtinfarkt bland dabigatran-behandlade [5] har vederlagts i fas-IV studier [13, 15].

Rivaroxaban: Inga säkerställda skillnader sågs i den totala andelen rapporterade allvarliga blödningar mellan personer behandlade med rivaroxaban (5,55 procent) jämfört med de som behandlades med warfarin (5,42 procent) [8]. Gastrointestinala blödningar var mer vanligt rapporterade i rivaroxaban-gruppen (3,15 procent) jämfört med warfaringruppen (2,16 procent). I övrigt var näsblödningar mer vanligt rapporterade bland dem som behandlades med rivaroxaban (10,14 procent) jämfört med warfarinbehandlade (8,55 procent) [8].

Apixaban: Mellan grupperna behandlade med apixaban och warfarin förelåg inga säkerställda skillnader i andel rapporterade biverkningar [9] (81,5 procent respektive 83,1 procent) eller allvarliga biverkningar (35,0 procent respektive 36,5 procent). Vidare sågs ingen säkerställd skillnad i andel med patologiska leverfunktionstest mellan grupperna behandlade med apixaban eller warfarin [9].

Edoxaban: Ingen säkerställd skillnad i andel rapporterade biverkningar.

För samtliga nya antikoagulantia saknas erfarenheter av långtidsbehandling [16]. För dabigatran finns möjlighet att med en specifik antidot akut reversera effekten vid livshotande blödningar [17] medan motsvarande möjlighet är under utprövning för faktor Xa-hämmarna.

Vilka studier ingår i granskningen?

En översyn av dessa riktlinjer genomfördes våren 2018, då nya studier tillkom. I granskningen ingår en systematisk översikt [16] baserad på fyra randomiserade kontrollerade studier, RE-LY (Randomised Evaluation of Long-

term Anticoagulation Therapy) [5, 6, 18], ROCKET AF (Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation) [7, 8].

ARISTOTLE (Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation) [9, 10] och ENGAGE AF-TIMI 48 (Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation) REF. Slutsatserna baseras på 71 683 personer med förmaksflimmer och ökad risk för stroke [12].

I RE-LY-studien [5, 6] undersöktes om behandling av personer med förmaksflimmer med trombinhämmaren dabigatran i doserna 110 mg x 2 eller 150 mg x 2 var likvärdigt alternativt bättre än warfarin (International normalized ratio (INR) 2–3) för att förebygga stroke till följd av hjärninfarkt eller hjärnblödning eller för att förebygga systemisk embolism. Som sekundära effektmått angavs de enskilda effektmåtten stroke, systemisk embolism och död oavsett orsak. Dessutom registrerades allvarlig blödning, intrakraniell blödning, hemorragisk stroke, hjärtinfarkt, lungembolism, transitorisk ischemisk attack (TIA), sjukhusvård och övriga biverkningar.

Inkluderade var personer med permanent, persisterande eller paroxysmalt (≥ 30 sekunder) förmaksflimmer och ytterligare ökad risk för ischemisk stroke definierad som

- ålder minst 75 år och/eller
- tidigare stroke eller TIA och/eller
- hjärtsvikt med ejektionsfraktion < 40 procent och/eller
- hjärtsviktssymtom enligt New York Heart Association (NYHA) Functional Classification ≥ 2 de senaste sex månaderna

alternativt ålder 65–74 år och samtidigt förekommande

- diabetes mellitus och/eller
- behandling av hypertoni och/eller
- tidigare eller aktuell kranskärlssjukdom.

Exkluderade var personer med

- mekanisk hjärtklaffprotes
- svår stroke med betydande funktionsnedsättning de senaste sex månaderna eller aktuellt strokeinsjuknande de senaste två veckorna
- ökad risk för allvarliga blödningar
- allvarlig lever- eller njursjukdom (glomerular filtration rate (GFR) < 30).

18 113 personer, medelålder 71 år, 64 procent män och medelvärde 2,1 i CHADS2-skalan, från 951 kliniska centra och 44 länder ingick i RE-LY-studien. Av dessa hade 32 procent hjärtsvikt, 23 procent diabetes mellitus, 79 procent hypertoni, 16 procent tidigare hjärtinfarkt och 20 procent tidigare stroke. Cirka 40 procent behandlades med acetylsalicylsyra (ASA) vid studiestart och 20 procent fick ASA under hela studien, och 44 procent behandlades med statiner vid studiestart. Hälften av personerna hade tidigare stått på långtidsbehandling (mer än 60 dagar) med vitamin K-antagonister.

Personerna randomiserades genom central randomisering med interaktivt röstsvarssystem (1:1:1) dubbelblint till trombinhämmaren dabigatran i dosen 110 mg x 2, 150 mg x 2 eller öppet till warfarin dos-justerat till INR 2–3.

Uppföljningstiden var i genomsnitt två år. Av samtliga deltagare följdes 99,9 procent upp men 20,7 och 21,2 procent dabigatranbehandlade och 16,6 procent warfarinbehandlade personer avbröt sin behandling i förtid, inom två år. Som huvudskäl till avbrytande av behandling angavs personernas eget beslut.

Tid i terapeutiskt intervall (TIR), det vill säga INR 2–3, för de warfarinbehandlade personerna var i genomsnitt 64 procent vilket är lägre än vad som rapporterats i RE-LY-studien från svenska studiecentra som hade genomsnittlig tid i terapeutiskt intervall (centre´s mean time in therapeutic range, cTTR) på 77 procent [19], vilket medförde att svenska studiecentra tillhörde de med bäst warfarinmonitorering (fjärde kvartilen, cTTR > 72,6 procent) [19]. Ett högt cTTR (76 procent) har också rapporterats från svensk rutinsjukvård av deltagande svenska centra i kvalitetsregistret AURICULA [20]), där dock endast 50 procent av svenska warfarinbehandlade personer registreras.

I ROCKET AF-studien [7, 8] undersöktes som primärt effektmått om faktor Xa-hämmaren rivaroxaban i dosen 20 mg x 1 hade likvärdig effekt som warfarin (INR 2–3) när det gäller att förebygga stroke till följd av hjärninfarkt eller hjärnblödning eller att förebygga systemisk embolism. Primärt säkerhetsmått var en kombination av allvarlig och kliniskt relevant men mindre allvarlig blödning. Allvarlig blödning definierades som en känd blödning med något av följande: hemoglobinreduktion > 20 g/l, transfusionskrävande med ≥ 2 enheter blod, uppträdande på ett kritiskt ställe (intrakraniellt, intraspinalt, perikardiellt, intraartikulärt, intramuskulärt med kompartmentsyndrom eller retroperiotenealt) eller resulterande i död. Kliniskt relevant men mindre allvarlig blödning definierades som en känd blödning som påkallade medicinsk behandling, oplanerad kontakt med läkare, temporärt utsättande av studiedrog, smärta eller funktionsnedsättning. Sekundära effektmått innefattade en kombination av stroke, systemisk embolism eller kardiovaskulär död, eller en kombination av stroke, systemisk embolism, kardiovaskulär död eller hjärtinfarkt, eller individuella komponenter av dessa kombinationer.

Noteras bör att effekt- och säkerhetsmått i första hand baseras på personer som verkligen fått behandling (så kallad per protokoll-analys) som definierades som att patienten åtminstone skulle fått en dos av tilldelad studiemedicin och följdes under tiden när medicin togs alternativt inom två dagar efter avbrytande. Författarna presenterar också intention to treat-data, det vill säga i enlighet till vad personerna randomiserats till.

Inkluderade var personer över 18 år med persisterande eller paroxysmalt (vid ≥ 2 tillfällen varav det senaste inom 30 dagar innan randomisering) förmaksflimmer och ytterligare ökad risk för ischemisk stroke definierad som

- tidigare stroke, TIA eller systemisk embolism

eller ≥ 2 av följande:

- ålder ≥ 75 år
- hjärtsvikt med ejektionsfraktion ≤ 35 procent
- diabetes mellitus
- hypertoni (≥ 180 mmHg systoliskt eller ≥ 100 mmHg diastoliskt).

Exkluderade var bland andra personer med

- förmaksflimmer eller fladder på grund av reversibel orsak (tyreotoxikos)
- planerad elkonvertering
- mekanisk hjärtklaffprotes eller mitralisstenos
- aktuellt strokeinsjuknande de senaste 14 dagarna eller TIA de senaste tre dagarna
- ökad risk för allvarliga blödningar
- allvarlig lever- eller njursjukdom (ALAT > 3X övre normalvärde eller kreatinin-clearence < 30 ml/min).

14 264 personer, medianålder 73 år, 60 procent män och medelvärde 3,5 i CHADS2-skalan, från 1 178 kliniska centra och 45 länder ingick i ROCKET AF-studien. 62 procent av personerna hade hjärtsvikt, 40 procent diabetes mellitus, 90 procent hypertoni, 17–18 procent tidigare hjärtinfarkt och 55 procent tidigare stroke, TIA eller systemisk embolism. 43 procent behandlades med statin och 36 procent behandlades med acetylsalicylsyra (ASA) vid studiestart; 35–36 procent av personerna tog ASA under studietiden. 62 procent av personerna hade tidigare behandlats med vitamin K-antagonister.

Personerna randomiserades genom central telefonrandomisering (1:1) dubbelblint enligt dubbel dummy-design till faktor Xa-hämmaren rivaroxaban i dosen 20 mg x 1 och warfarin-placebo eller till warfarin, dosjusterat till INR 2–3, och rivaroxaban-placebo. En reducerad dos rivaroxaban (15 mg x 1) alternativt warfarin gavs till personer med kreatin clearance 30–49 ml/min. PK-INR mättes med en blindad, krypterad, point of care-enhet.

Personerna behandlades i genomsnitt 1,6 år (medianvärde, per protkollanalys) och följdes upp under 1,9 år (medianvärde, intention to treat). 99,8 procent av alla personer följdes upp vid studiens slut men ytterligare 0,6 procent (93 personer) uteslöts vid ett kliniskt center på grund av brott mot ”good clinical practice” (GCP). 23,7 procent rivaroxabanbehandlade och 22,2 procent warfarinbehandlade avbröt sin behandling i förtid. Som huvudskäl till avbrytande av behandling angavs biverkning, tillbakatagande av informerat samtycke och eget beslut.

Tid i terapeutiskt intervall (TIR), det vill säga INR 2–3, för de warfarinbehandlade personerna var i genomsnitt 55 procent (medianvärde 58 procent). Dessa TIR-värden är lägre än vad som rapporterats från svensk rutinsjukvård (76 procent) av deltagande svenska centra i kvalitetsregistret AURICULA [21] där dock täckningsgraden är ofullständig med registrering av cirka 50 procent av svenska warfarinbehandlade personer.

I ARISTOTLE-studien [9, 10] undersöktes som primärt effektmått om behandling av personer med förmaksflimmer med faktor Xa-hämmaren apixaban i dosen 5mg x 2 hade likvärdig effekt med warfarin (INR 2–3) för att förebygga stroke till följd av hjärninfarkt eller hjärnblödning eller för att förebygga systemisk embolism. Primärt säkerhetsmått var allvarlig blödning enligt International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) [22], definierad som en känd blödning med något av följande: hemoglobinreduktion > 20 g/l, transfusionskrävande med ≥ 2 enheter blod, uppträdande på ett kritiskt ställe eller resulterande i död.

Sekundära effektmått (i hierarkisk ordning) var om apixaban uppvisade bättre effekt än warfarin för att förebygga 1) det kombinerade effektmåttet stroke (hjärninfarkt eller hjärnblödning) och systemisk embolism och 2) död oavsett orsak. Andra sekundära effektmått var olika kombinationer av stroke (hjärninfarkt eller hjärnblödning), död, allvarlig blödning och hjärtinfarkt. Inkluderade var personer över 18 år med permanent, persisterande eller paroxysmalt (≥ 60 sekunder vid ≥ 2 tillfällen ≥ 2 veckor senaste året) förmaksflimmer och förmaksfladder och ytterligare ökad risk för ischemisk stroke definierad som

- ålder minst 75 år och/eller
- tidigare stroke, TIA eller systemis embolism och/eller
- hjärtsvikt med ejektionsfraktion < 40 procent och/eller
- diabetes mellitus
- behandling av hypertoni.

Exkluderade var bland andra personer med

- förmaksflimmer eller fladder på grund av reversibel orsak (tyreotoxikos, perikardit)
- mekanisk hjärtklaffprotes
- aktuellt strokeinsjuknande de senaste sju dagarna
- ökad risk för allvarliga blödningar
- allvarlig lever- eller njursjukdom (ASAT eller ALAT > 2 X övre normalvärde eller totalbilirubin ≥ 1,5 X övre normalvärde, s-kreatinin > 221umol/l, glomerular filtration rate (GFR) < 25 ml/min).

18 201 personer, medianålder 70 år, 65 procent män och medelvärde 2,1 i CHADS2-skalan, från 1 034 kliniska centra och 39 länder ingick i ARISTOTLE-studien. Av dessa hade 35 procent hjärtsvikt, 25 procent diabetes mellitus, 87 procent hypertoni, 14 procent tidigare hjärtinfarkt och 19 procent tidigare stroke. 31 procent behandlades med acetylsalicylsyra (ASA) och 45 procent behandlades med statiner vid studiestart. 57 procent av personerna hade tidigare stått på långtidsbehandling (mer än 30 dagar) medvitamin K-antagonister.

Personerna randomiserades genom central randomisering (1:1) dubbelblint enligt dubbel dummy-design till faktor Xa-hämmaren apixaban i dosen 5 mg x 2 och warfarin-placebo eller till warfarin, dosjusterat till INR 2–3, och apixaban-placebo. En reducerad dos apixaban (2,5 mg x 2) alternativt warfarin gavs till personer > 80 år, vikt under 60 kg eller s-kreatinin över 133 umol/l). PK-INR mättes med en blindad, krypterad, point of care-enhet. Stratifiering vid randomiseringen gjordes med avseende på tidigare warfarinbehandling och kliniskt center.

Uppföljningstiden var i genomsnitt 1,8 år. 97,9 procent av alla personer följdes upp vid studiens slut; 1,0 procent och 1,2 procent av patienterna i respektive grupp tog tillbaka sitt patientgodkännande medan 0,4 procent, i båda grupperna, saknade uppföljning. 25,3 procent av de apixabanbehandlade och 27,5 procent av de warfarinbehandlade avbröt sin behandling i förtid varav 3,6 respektive 3,8 procent berodde på död. Som huvudskäl till avbrytande av behandling angavs personernas eget beslut eller biverkning.

Tid i terapeutiskt intervall (TIR), det vill säga INR 2–3, för de warfarinbehandlade personerna var i genomsnitt 62 procent (medianvärde 66 procent). Dessa TIR-värden är lägre än vad som rapporterats från svensk rutinsjukvård (76 procent) av deltagande svenska centra i kvalitetsregistret AURICULA [21], där dock täckningsgraden är ofullständig med registrering av cirka 50 procent av svenska warfarinbehandlade personer.

I ENGAGE AF-TIMI 48 [11] undersöktes som primärt effektmått om behandling av personer med förmaksflimmer med faktor Xa-hämmaren edoxaban i doserna 60 mg x 1 eller 30 mg x 1 hade likvärdig eller bättre effekt jämfört med warfarin (INR 2-3) för att förebygga stroke till följd av hjärninfarkt eller intracerebral blödning eller för att förebygga systemisk embolism. Primärt säkerhetsmått var allvarlig blödning enligt International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) [22].

Inkluderade var personer 21 år eller äldre med dokumenterat förmaksflimmer senaste året med ökad risk för stroke (CHADs ≥2).

Exklusionskriterier innefattade

- reversibel orsak till förmaksflimmer,
- allvarlig njursjukdom (GFR <30 ml/min),
- hög blödningsrisk
- mitralstenos
- akut koronart syndrom, revaskularisering eller stroke senaste 30 dagarna

21 105 personer, medianålder 72 år, 62 procent män från 1 393 centra i 46 länder inkluderades.

Personerna randomiserades genom central randomisering (1:1:1) dubbelblint enligt dubbel dummy-design till faktor Xa hämmaren edoxaban 60 mg x 1; edoxaban 30 mg x 1 eller warfarin (INR 2-3).

Uppföljningstid var i genomsnitt 2,8 år. 99,5 procent av alla personer följdes upp vid studiens slut; en patient avbröt behandlingen av okänd anledning och 244 tog tillbaks sitt samtycke att delta i studien inför uppföljningen. En likvärdig andel på 33-34 procent avbröt sin behandling i förtid. Huvudskäl för avbrytande var biverkningar eller misstänkt endpoint samt personernas eget beslut.

Tid i terapeutiskt intervall (TIR), det vill säga INR 2–3, för de warfarinbehandlade personerna var i genomsnitt 64,9 procent (medianvärde 68,4 procent).

Saknas någon information i studierna?

RE-LY-studien: Av personer som avbröt sin behandling i förtid (20,7 och 21,2 procent dabigatranbehandlade och 16,6 procent warfarinbehandlade) anges som huvudskäl patientens eget beslut hos 7,3, 7,8 respektive 6,2 procent. Det saknas mer specifikt beskrivet orsaker till upphörd behandling i denna grupp samt specifika uppföljningsdata hos dessa respektive andra personer som avbröt behandling av andra skäl.

ROCKET AF-studien: Definitionerna av behandlade per protokoll och säkerhetspopulationen är oklar.

Hälsoekonomisk bedömning

Den hälsoekonomiska bedömningen baseras på en riskbedömning för stroke enligt CHA2DS2-VASc > 2 (se rad C16.01).

Referenser

1. Wagstaff, AJ, Overvad, TF, Lip, GY, Lane, DA. Is female sex a risk factor for stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation? A systematic review and meta-analysis. QJM : monthly journal of the Association of Physicians. 2014; 107(12):955-67.
2. Nielsen, PB, Skjoth, F, Overvad, TF, Larsen, TB, Lip, GYH. Female Sex Is a Risk Modifier Rather Than a Risk Factor for Stroke in Atrial Fibrillation: Should We Use a CHA2DS2-VA Score Rather Than CHA2DS2-VASc? Circulation. 2018; 137(8):832-40.
3. Friberg, L, Rosenqvist, M, Lip, GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. European heart journal. 2012; 33(12):1500-10.
4. Kirchhof, P, Benussi, S, Kotecha, D, Ahlsson, A, Atar, D, Casadei, B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. European heart journal. 2016; 37(38):2893-962.
5. Connolly, SJ, Ezekowitz, MD, Yusuf, S, Eikelboom, J, Oldgren, J, Parekh, A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009; 361(12):1139-51.
6. Ezekowitz, MD, Connolly, S, Parekh, A, Reilly, PA, Varrone, J, Wang, S, et al. Rationale and design of RE-LY: randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy, warfarin, compared with dabigatran. Am Heart J. 2009; 157(5):805-10, 10 e1-2.
7. Rivaroxaban-once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study. Am Heart J. 2010; 159(3):340-7 e1.
8. Patel, MR, Mahaffey, KW, Garg, J, Pan, G, Singer, DE, Hacke, W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011; 365(10):883-91.
9. Granger, CB, Alexander, JH, McMurray, JJ, Lopes, RD, Hylek, EM, Hanna, M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011; 365(11):981-92.
10. Lopes, RD, Alexander, JH, Al-Khatib, SM, Ansell, J, Diaz, R, Easton, JD, et al. Apixaban for reduction in stroke and other ThromboemboLic events in atrial fibrillation (ARISTOTLE) trial: design and rationale. Am Heart J. 2010; 159(3):331-9.
11. Giugliano, RP, Ruff, CT, Braunwald, E, Murphy, SA, Wiviott, SD, Halperin, JL, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. The New England journal of medicine. 2013; 369(22):2093-104.
12. Ruff, CT, Giugliano, RP, Braunwald, E, Hoffman, EB, Deenadayalu, N, Ezekowitz, MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral

anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. Lancet (London, England). 2014; 383(9921):955-62.
13. Graham, DJ, Reichman, ME, Wernecke, M, Zhang, R, Southworth, MR, Levenson, M, et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. Circulation. 2015; 131(2):157-64.
14. Sjogren, V, Bystrom, B, Renlund, H, Svensson, PJ, Oldgren, J, Norrving, B, et al. Non-vitamin K oral anticoagulants are non-inferior for stroke prevention but cause fewer major bleedings than well-managed warfarin: A retrospective register study. PloS one. 2017; 12(7):e0181000.
15. Larsen, TB, Rasmussen, LH, Skjoth, F, Due, KM, Callreus, T, Rosenzweig, M, et al. Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in "real-world" patients with atrial fibrillation: a prospective nationwide cohort study. J Am Coll Cardiol. 2013; 61(22):2264-73.
16. Miller, CS, Grandi, SM, Shimony, A, Filion, KB, Eisenberg, MJ. Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus warfarin in patients with atrial fibrillation. Am J Cardiol. 2012; 110(3):453-60.
17. Pollack, CV, Jr., Reilly, PA, van Ryn, J, Eikelboom, JW, Glund, S, Bernstein, RA, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal - Full Cohort Analysis. The New England journal of medicine. 2017; 377(5):431-41.
18. Connolly, SJ, Ezekowitz, MD, Yusuf, S, Reilly, PA, Wallentin, L. Newly identified events in the RE-LY trial. N Engl J Med. 2010; 363(19):1875-6.
19. Wallentin, L, Yusuf, S, Ezekowitz, MD, Alings, M, Flather, M, Franzosi, MG, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. Lancet. 2010; 376(9745):975-83.
20. AURICULA Atrialt Flimmer och Antikoagulationsregistret, Årsrapport 2009. Hämtad från www.ucr.uu.se/auricula. AURICULA; 2009.
21. AURICULA Atrialt Flimmer och Antikoagulationsregistret, Årsrapport 2011. Hämtad från www.ucr.uu.se/auricula. AURICULA; 2011.
22. Schulman, S, Kearon, C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. Journal of thrombosis and haemostasis : JTH. 2005; 3(4):692-4.

Versionshistorik

År	Ändring avser
2018	Kunskapsunderlaget i aktuell rekommendation har uppdaterats.

Rad: C15.02
Tillstånd: Förmaksflimmer, förhöjd risk att drabbas av stroke (CHA2DS2-VASc = 1 för män och CHA2DS2-VASc = 2 för kvinnor)
Åtgärd: Vitamin K-antagonister

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	**7**	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en liten till måttlig svårighetsgrad och åtgärden har god effekt på viktiga effektmått. Risken för blödning är likvärdig eller högre jämfört med nya orala antikoagulantia och behandlingen fordrar regelbunden monitorering.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Förmaksflimmer innebär en snabb, oregelbunden aktivering av hjärtats förmak som leder till oregelbunden hjärtrytm. Det är den vanligaste arytmin hos vuxna och ökar i förekomst vid ökad ålder samt vid annan hjärt-kärlsjukdom. Man uppskattar att minst 3 procent av den vuxna befolkningen (≥ 20 års ålder) har förmaksflimmer men den verkliga prevalensen är oklar. Förmaksflimmer är inte alltid symtomgivande men medför ofta besvär som hjärtklappning, trötthet och andfåddhet.

Paroxysmalt förmaksflimmer definieras som återkommande episoder som går över spontant inom en vecka och oftast inom 24 timmar. Persisterande förmaksflimmer innebär att flimret slår om till sinusrytm spontant efter en vecka eller efter konvertering. Permanent förmaksflimmer innebär att flimret är bestående och man har bedömt att konverteringsförsök inte är meningsfullt.

Förekomst av förmaksflimmer medför en ökad risk att drabbas av stroke eller systemiska embolier. Riskbedömning sker ofta enligt CHA_2DS_2-VASc där C = cardiacinsufficiency, hjärtsvikt ger (1p), H = hypertoni (1p), A = ålder (≥ 75 år 2p), D = diabetes (1p), S = stroke/TIA/trombembolism (2p), V = vaskulär sjukdom (1p), A = ålder (65–74 år 1p), Sc = sex category (kvinna 1p). Fler poäng innebär en ökad risk. Man uppskattar att risken för stroke är likvärdig oavsett om förmaksflimret är paroxysmalt eller permanent.

Kvinnligt kön i sig medför inte ökad strokerisk i frånvaro av andra riskfaktorer [1] och betraktas därför som en riskmodifierande faktor och inte som en oberoende riskfaktor [2].

Risken för stroke, transitorisk ischemisk attack (TIA) eller perifer emboli är 0,3 procent per år vid CHA_2DS_2-VASc = 0; och 3,3–20,3 procent vid CHA_2DS_2-VASc ≥ 2 [3]. Vid CHA_2 DS_2-VASc 1 poäng för män och 2 poäng för kvinnor har rapporterats mycket olika resultat; från 0,1 till 2,8 procent årlig risk för tromboemboliska händelser [4].

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en liten till måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid förmaksflimmer och förhöjd risk att drabbas av stroke ger vitamin K-antagonister

- en absolut riskreduktion på 1,6 procentenheter per år samt en relativ riskreduktion på 26 procent (95-procentigt konfidensintervall 3–43) på mortalitet jämfört med placebo (begränsat vetenskapligt underlag)
- en absolut riskreduktion primär- och sekundärpreventivt på 2,7 respektive 8,4 procentenheter per år samt en relativ riskreduktion på 64 procent (95-procentigt konfidensintervall 49–74) för stroke jämfört med placebo (begränsat vetenskapligt underlag)
- en ökad absolut risk på 0,3 procentenheter per år samt en ökad relativ risk på 2,4 procent (95-procentigt konfidensintervall 1,2–4,6) för allvarlig icke-intrakraniell blödning jämfört med placebo (begränsat vetenskapligt underlag).

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av vitamin K-antagonister på intrakraniell blödning vid förmaksflimmer och förhöjd risk att drabbas av stroke.

En minskad risk att insjukna i stroke på grund av behandling med vitamin K-antagonister bedöms som mycket kliniskt relevant. De placebokontrollerade studierna publicerades 1993 eller tidigare. Därefter har man, på grund av den goda effekten, endast jämfört med andra typer av blodförtunnande läkemedel. Placebostudier har inte varit aktuella.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Behandling med vitamin K-antagonister innebär en ökad risk för allvarlig blödning där den relativa risken uppskattas till 2,4 procent per år (95-procentigt konfidensintervall 1,2–4,6).

Det föreligger också en ökad risk motsvarande 0,2 procent per år för intrakraniella blödningar under pågående behandling med vitamin K-antagonister. Ett välreglerat blodtryck samt välbehandlade patienter med ett INR (International normalized ratio) motsvarande 2,0–3,0 minskar risken för blödning.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår två systematiska översikter publicerade av Hart 1999 [5] samt 2007 [6] där samma sex randomiserade studier med 2 900 personer med förmaksflimmer ingår. De behandlades antingen med warfarin eller placebo i fem studier och med warfarin eller ingen behandling eller acetylsalicylsyra (ASA) i en studie. Medelåldern var 69 år vid inklusion, 29 procent var kvinnor och 20 procent hade tidigare haft stroke eller TIA. Medeluppföljningen var 1,6 år. En av studierna är sekundärprofylaktisk medan de övriga är primärprofylaktiska.

Strokerisken var 4,5 procent per år primärpreventivt samt 12 procent per år för de som tidigare haft en stroke eller TIA. Med warfarinbehandling fick man en relativ riskreduktion på 64 procent (95-procentigt konfidensintervall

49–74). Den absoluta riskreduktionen för stroke var 2,7 procentenheter per år primärpreventivt och 8,4 procentenheter vid sekundärprevention. Studierna som ingår i metaanalyserna genomfördes för mer än 20 år sedan och vården har under den tiden förändrats bland annat med optimering av övriga kardiovaskulära riskfaktorer.

Mot bakgrund av den historiska informationen omnämns även en annan systematisk översikt genomförd på senare tid [7]. Fokus i den studien var säkerhet och effektivitet vid warfarinbehandling hos personer med förmaksflimmer, studerat i åtta stora nyligen publicerade randomiserade studier. I metaanalysen ingår 32 053 personer med en uppföljning av totalt 55 789 patientår. Patienterna randomiserades antingen till warfarin eller ximegalatran i två studier eller idraparinux, ASA, ASA i kombination med klopidogrel, dabigatran, rivaroxaban eller apixaban. Det fanns en signifikant heterogenitet mellan studierna i den systematiska översikten. Andelen personer med $CHADS_2$-score > 2 varierande från 28 till 87 procent. Andelen warfarinnaiva patienter varierade i studierna från 39,8 till 85 procent och terapeutiska INR-nivåer från 55 till 68 procent. Den årliga incidensen av stroke eller systemiska embolier hos warfarinbehandlade patienter var dock låg, motsvarande 1,66 procent (95-procentigt konfidensintervall 1,41–1,91), men högre hos äldre (2,27 procent), bland kvinnor (2,12 procent) samt bland dem som tidigare haft stroke (2,64 procent). Den årliga incidensen av allvarliga blödningar hos warfarinbehandlade patienter var 1,4 till 3,4 procent.

En uppdaterad litteratursökning gjordes 2015-03-03. Socialstyrelsens bedömning är dock att slutsatserna är oförändrade.

Saknas någon information i studierna?

Det saknas information om CHA_2DS_2VASc eftersom man förfinat riskbedömningen för stroke efter att de studier som ingår i metaanalyserna initierades. Det saknas information om antalet patienter som tog antikoagulantia innan de inkluderades i studierna liksom antalet patienter som föll bort under studietiden.

I metaanalysen från 2012 redovisas endast effekt och säkerhetsdata för warfarinbehandlade personer men ingen jämförelse med annan behandling eller placebo varför den inte tabellerats.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Wagstaff, AJ, Overvad, TF, Lip, GY, Lane, DA. Is female sex a risk factor for stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation? A systematic review and meta-analysis. QJM : monthly journal of the Association of Physicians. 2014; 107(12):955-67.
2. Nielsen, PB, Skjoth, F, Overvad, TF, Larsen, TB, Lip, GYH. Female Sex Is a Risk Modifier Rather Than a Risk Factor for Stroke in Atrial Fibrillation: Should We Use a CHA2DS2-VA Score Rather Than CHA2DS2-VASc? Circulation. 2018; 137(8):832-40.
3. Friberg, L, Rosenqvist, M, Lip, GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. European heart journal. 2012; 33(12):1500-10.
4. Kirchhof, P, Benussi, S, Kotecha, D, Ahlsson, A, Atar, D, Casadei, B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. European heart journal. 2016; 37(38):2893-962.
5. Hart, RG, Benavente, O, McBride, R, Pearce, LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. Annals of internal medicine. 1999; 131(7):492-501.
6. Hart, RG, Pearce, LA, Aguilar, MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. Annals of internal medicine. 2007; 146(12):857-67.
7. Agarwal, S, Hachamovitch, R, Menon, V. Current trial-associated outcomes with warfarin in prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a meta-analysis. Arch Intern Med. 2012; 172(8):623-31; discussion 31-3.

Versionshistorik

År	Ändring avser
2018	Prioriteringen i aktuell rekommendation har uppdaterats.

Rad: C15.03
Tillstånd: Förmaksflimmer, förhöjd risk att drabbas av stroke (CHA_2DS_2-VASc ≥ 1)
Åtgärd: Acetylsalicylsyra

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Det finns andra åtgärder som har betydligt bättre effekt vid tillståndet.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Förmaksflimmer innebär en snabb, oregelbunden aktivering av hjärtats förmak som leder till oregelbunden hjärtrytm. Det är den vanligaste arytmin hos vuxna och ökar i förekomst vid ökad ålder samt vid annan hjärt-kärlsjukdom. Man uppskattar att minst 3 procent av den vuxna befolkningen (≥ 20 års ålder) har förmaksflimmer men den verkliga prevalensen är oklar. Förmaksflimmer är inte alltid symtomgivande men medför ofta besvär som hjärtklappning, trötthet och andfåddhet.

Paroxysmalt förmaksflimmer definieras som återkommande episoder som går över spontant inom en vecka och oftast inom 24 timmar. Persisterande förmaksflimmer innebär att flimret slår om till sinusrytm spontant efter en vecka eller efter konvertering. Permanent förmaksflimmer innebär att flimret är bestående och man har bedömt att konverteringsförsök inte är meningsfullt.

Förekomst av förmaksflimmer medför en ökad risk att drabbas av stroke eller systemiska embolier. Riskbedömning sker ofta enligt CHA_2DS_2VASc där C = cardiac insufficiency, hjärtsvikt ger (1p), H = hypertoni (1p), A = ålder (≥ 75 år 2p), D = diabetes (1p), S = stroke/TIA/trombembolism (2p), V = vaskulär sjukdom (1p), A = ålder (65–74 år 1p), Sc = sex category (kvinna 1p). Fler poäng innebär en ökad risk. Man uppskattar att risken för stroke är likvärdig oavsett om förmaksflimret är paroxysmalt eller permanent.

Risken för stroke, transitorisk ischemisk attack (TIA) eller perifer emboli är 0,3 procent per år vid CHA_2DS_2-VASc = 0; 1 procent vid CHA_2DS_2-VASc = 1 och 3,3–20,3 procent vid CHA_2DS_2-VASc ≥ 2 [1].

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid förmaksflimmer och förhöjd risk att drabbas av stroke ger acetylsalicylsyra (ASA)

- ingen effekt på mortalitet jämfört med placebo eller sedvanlig behandling (begränsat vetenskapligt underlag)
- ingen effekt på stroke jämfört med placebo eller sedvanlig behandling (begränsat vetenskapligt underlag)
- ingen effekt på allvarlig blödning jämfört med placebo eller sedvanlig behandling (begränsat vetenskapligt underlag).

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av ASA på intrakraniell blödning vid förmaksflimmer och förhöjd risk att drabbas av stroke.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Behandling med ASA ger en ökad risk blödning samt gastrointestinala besvär.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en metaanalys publicerad 2007 [2]. I metaanalysen ingår 3 990 personer och sju randomiserade kontrollerade studier som utvärderar effekten av ASA på stroke vid förmaksflimmer. Doserna för ASA skiljde sig mellan studierna från 50 mg per dygn till 1 300 mg per dygn. Medeluppföljningstiden var 1,7 år. ASA gav en minskad risk för stroke med en absolut riskreduktion på 0,8 procentenheter per år vid primärprevention samt 2,5 procentenheter vid sekundärprevention jämfört med placebo eller sedvanlig behandling. Det positiva resultatet kom framför allt från en av studierna som ingick i metaanalysen, SPAF1, där patienterna fick 325 mg ASA per dag. Studien avbröts dock i förtid vid en interimsanalys eftersom warfarinbehandling gav bättre behandlingsresultat jämfört med behandling med ASA.

Efter metaanalysen publicerades har den randomiserade kontrollerade BAFTA-studien [3] publicerats. I studien randomiserades 973 personer över 75 år med förmaksflimmer till warfarin (International normalized ratio (INR) 2–3) eller ASA 75 mg per dag. Resultatet visar att warfarin ger en absolut riskreduktion på 2 procentenheter per år (95-procentigt konfidensintervall 0,7–3,2) och en relativ riskreduktion på 52 procent (95-procentigt konfidensintervall 0,28–0,80, p = 0,003) på ett kombinerat effektmått för stroke, intrakraniell blödning och arteriell emboli jämfört med ASA.

Resultaten överensstämmer med den mindre WASPO-studien [4] publicerad 2007 där 75 patienter mellan 80 och 89 år randomiserades till behandling med 300 mg ASA eller warfarin (INR 2–3). I gruppen som fick ASA sågs signifikant fler händelser av det kombinerade effektmåttet för död, tromboembolism, allvarlig blödning och avbruten studiedeltagande än i gruppen som fick warfarin (33 procent jämfört med 6 procent, p = 0,002).

I AVERROES-studien [5] randomiserades 5 599 patienter med förmaksflimmer, som man bedömt inte var aktuella för antikoagulantia, till antingen ASA 81–324 mg per dag eller apixaban 5 mg två gånger dagligen. Det primära effektmåttet var stroke eller systemisk emboli. Studien avbröts i förtid, efter en medeluppföljning på 1,1 år, på grund av den bättre effekten av apixaban med en relativ riskreduktion på 55 procent (95-procentigt konfidensintervall 0,32–0,62, p < 0,001) på det primära effektmåttet.

Saknas någon information i studierna?

I metaanalysen ingår äldre studier där bland annat följsamheten till randomisering och bortfall är otillräckligt redovisat.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Friberg, L, Rosenqvist, M, Lip, GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. Eur Heart J. 2012; 33(12):1500-10.
2. Hart, RG, Pearce, LA, Aguilar, MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. Annals of internal medicine. 2007; 146(12):857-67.
3. Mant, J, Hobbs, FD, Fletcher, K, Roalfe, A, Fitzmaurice, D, Lip, GY, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. Lancet. 2007; 370(9586):493-503.
4. Rash, A, Downes, T, Portner, R, Yeo, WW, Morgan, N, Channer, KS. A randomised controlled trial of warfarin versus aspirin for stroke prevention in octogenarians with atrial fibrillation (WASPO). Age Ageing. 2007; 36(2):151-6.
5. Connolly, SJ, Eikelboom, J, Joyner, C, Diener, HC, Hart, R, Golitsyn, S, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011; 364(9):806-17.

Rad: C15.04
Tillstånd: Förmaksflimmer, förhöjd risk att drabbas av stroke (CHA_2DS_2-VASc ≥ 1)
Åtgärd: Acetylsalicylsyra i kombination med klopidogrel

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Det finns andra åtgärder som har bättre effekt och lägre risk för biverkningar.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Förmaksflimmer innebär en snabb, oregelbunden aktivering av hjärtats förmak som leder till oregelbunden hjärtrytm. Det är den vanligaste arytmin hos vuxna och ökar i förekomst vid ökad ålder samt vid annan hjärt-kärlsjukdom. Man uppskattar att minst 3 procent av den vuxna befolkningen (≥ 20 års ålder) har förmaksflimmer men den verkliga prevalensen är oklar. Förmaksflimmer är inte alltid symtomgivande men medför ofta besvär som hjärtklappning, trötthet och andfåddhet.

Paroxysmalt förmaksflimmer definieras som återkommande episoder som går över spontant inom en vecka och oftast inom 24 timmar. Persisterande förmaksflimmer innebär att flimret slår om till sinusrytm spontant efter en vecka eller efter konvertering. Permanent förmaksflimmer innebär att flimret är bestående och man har bedömt att konverteringsförsök inte är meningsfullt.

Förekomst av förmaksflimmer medför en ökad risk att drabbas av stroke eller systemiska embolier. Riskbedömning sker ofta enligt CHA_2DS_2-VASc där C = cardiac insufficiency, hjärtsvikt ger (1p), H = hypertoni (1p), A = ålder (≥ 75 år 2p), D = diabetes (1p), S = stroke/TIA/trombembolism (2p), V = vaskulär sjukdom (1p), A = ålder (65–74 år 1p), Sc = sex category (kvinna 1p). Högre poäng innebär en ökad risk. Man uppskattar att risken för stroke är likvärdig oavsett om förmaksflimret är paroxysmalt eller permanent.

Risken för stroke, transitorisk ischemisk attack (TIA) eller perifer emboli är 0,3 procent per år vid CHA_2DS_2-VASc = 0; 1 procent vid CHA_2DS_2-VASc = 1 och 3,3–20,3 procent vid CHA_2DS_2-VASc ≥ 2 [1].

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid förmaksflimmer och förhöjd risk att drabbas av stroke ger acetylsalicylsyra (ASA) i kombination med klopidogrel

- en absolut riskökning med 1,67 procentenheter per år samt en relativ risk på 1,44 (95-procentigt konfidensintervall 1,18–1,76) för ett kombinerat utfall bestående av stroke, systemisk embolism, hjärtinfarkt eller vaskulär död jämfört med warfarin (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- en minskad absolut risk på 0,8 procentenheter per år samt en relativ risk på 0,89 (95-procentigt konfidensintervall 0,81–0,98) för en kombination av stroke, systemisk embolism, hjärtinfarkt eller vaskulär död jämfört med enbart ASA (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- en likvärdig risk på mortalitet jämfört med warfarin eller enbart ASA (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- en absolut riskökning med 0,99 procentenheter per år samt en relativ risk på 1,72 (95-procentigt konfidensintervall 1,24–2,37) för stroke jämfört med warfarin (måttligt starkt vetenskapligt underlag)

- en minskad absolut risk på 0,9 procentenheter per år samt en relativ risk på 0,72 (95-procentigt konfidensintervall 0,62–0,83) för stroke jämfört med enbart ASA (måttligt stark vetenskapligt underlag)
- en likvärdig risk för allvarlig blödning jämfört med warfarin (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- en ökad absolut risk på 0,7 procentenheter per år samt en relativ risk på 1,57 (95-procentigt konfidensintervall 1,29–1,92) för allvarlig blödning jämfört med enbart ASA (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- en absolut riskökning med 2,19 procentenheter per år samt en relativ risk för blödning totalt på 1,21 (95-procentigt konfidensintervall 1,08–1,35) jämfört med warfarin (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- en ökad absolut risk på 4,0 procentenheter per år samt en relativ risk på 1,68 (95-procentigt konfidensintervall 1,52–1,85) för blödning totalt jämfört med ASA (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

Den ökade risken av kombinationsbehandlingen med ASA och klopidogrel jämfört med warfarin bedöms som kliniskt relevant vilket medförde att den studien avslutades i förtid.

Den gynnsamma effekten av en kombinationsbehandling med ASA och klopidogrel jämfört med enbart ASA bedöms som kliniskt relevant men måste ställas mot ökad blödningsrisk.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Kombinationsbehandling med ASA och klopidogrel medför en likvärdig risk för allvarlig blödning och en ökad risk för blödning totalt jämfört med warfarin. Jämfört med enbart ASA är risken ökad både för allvarlig blödning och för blödning totalt.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en randomiserad studie [2] där man jämfört klopidogrel 75 mg per dag i kombination med ASA 75–100 mg per dag med warfarin. Deltagarna i studien hade förmaksflimmer och minst en riskfaktor för tromboemboliska komplikationer, 6 706 personer deltog. Studien avslutades i förtid eftersom man observerade en bättre effekt av warfarinbehandling på det kombinerade effektmåttet stroke, systemisk embolism, hjärtinfarkt och vaskulär död samt på stroke. Samtidigt var den totala blödningsrisken lägre vid warfarinbehandling än vid behandling med ASA och klopidogrel.

I en annan randomiserad studie [3] jämförde man klopidogrel 75 mg per dag i kombination med ASA 75–100 mg per dag med ASA 75–100 mg per dag. I studien inkluderades 7 554 personer med förmaksflimmer och minst en riskfaktor för tromboemboliska komplikationer. I studien ingick personer som inte var aktuella för behandling med vitamin K-antagonister på grund av ökad risk för blödning (22,9 procent), annan orsak enligt läkarens bedömning (49,7 procent) eller patientens eget val att inte medicinera med warfarin (26,0 procent). Patienterna följdes i mediantid under 3,6 år. I studien såg man en bättre effekt på det kombinerade effektmåttet stroke, systemisk embolism,

hjärtinfarkt och vaskulär död samt enbart stroke vid kombinationsbehandling med klopidogrel och ASA jämfört med enbart ASA. Vid kombinationsbehandling förelåg dock en ökad blödningsrisk.

Saknas någon information i studierna?

I studien saknas information om tid i terapeutiskt intervall (TIR) under behandlingstiden. Efter tre månader var dock INR-värdet (INR = International normalized ratio) inom terapeutiskt intervall hos 62,4 procent av personerna som hade fått behandling med vitamin K-antagonister innan studiens start och hos 57,2 procent av de personer som inte behandlats med vitamin K-antagonister innan studiens start. Motsvarande siffror efter 18 månader var 67,8 procent respektive 65,1 procent.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Friberg, L, Rosenqvist, M, Lip, GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. Eur Heart J. 2012; 33(12):1500-10.
2. Connolly, S, Pogue, J, Hart, R, Pfeffer, M, Hohnloser, S, Chrolavicius, S, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. Lancet. 2006; 367(9526):1903-12.
3. Connolly, SJ, Pogue, J, Hart, RG, Hohnloser, SH, Pfeffer, M, Chrolavicius, S, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009; 360(20):2066-78.

Rad: C16.01
Tillstånd: Förmaksflimmer, förhöjd risk att drabbas av stroke (CHA_2DS_2-VASc ≥ 2 för män och CHA_2DS_2-VASc > 2 för kvinnor)
Åtgärd: Nya orala antikoagulantia (direkta trombinhämmare och faktor Xa-hämmare)

Rekommendation

1	**2**	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad och åtgärden har god effekt på viktiga effektmått. Risken för blödning är likvärdig eller lägre jämfört med vitamin K-antagonister.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Förmaksflimmer innebär snabb, oregelbunden aktivering av hjärtats förmak under mer än 30 sekunder som leder till oregelbunden hjärtrytm. Paroxysmalt förmaksflimmer definieras som återkommande (mer än en) episoder som går över spontant inom en vecka och oftast inom 24 timmar. Persisterande förmaksflimmer innebär att flimret inte går över spontant inom en vecka utan slår om till sinusrytm först efter elektrisk eller farmakologisk konvertering. Kroniskt eller permanent förmaksflimmer innebär att flimret är bestående.

Riskbedömning att drabbas av stroke eller systemiska embolier sker ofta enligt CHA_2DS_2-VASc där C = cardiac insufficiency, hjärtsvikt (1p), H = hypertoni (1p), A = ålder (≥ 75 år 2p), D = diabetes (1p),
S = stroke/TIA/trombembolism (2p), V = vaskulär sjukdom (1p), A = ålder (65–74 år 1p), Sc = sex category (kvinna 1p). Högre poäng innebär en ökad risk. Man uppskattar att risken för stroke är likvärdig oavsett om förmaksflimret är paroxysmalt eller permanent.

Kvinnligt kön i sig medför inte ökad strokerisk i frånvaro av andra riskfaktorer [1] och betraktas därför som en riskmodifierande faktor och inte som en oberoende riskfaktor [2].

Risken för stroke, transitorisk ischemisk attack (TIA) eller perifer emboli är 3,3–20,3 procent vid CHA_2DS_2-VASc ≥ 2 [3].

Åtgärden avser profylaktisk behandling med non-vitamin K orala antikoagulantia (NOAK), det vill säga dabigatran, rivaroxaban, apixaban och edoxaban, jämfört med vitamin K-antagonister för att skydda mot stroke eller systemisk embolism.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid förmaksflimmer och förhöjd risk att drabbas av stroke (CHA_2DS_2-VASc ≥2 för män och CHA_2DS_2-VASc > 2 för kvinnor) ger NOAK (direkta trombinhämmaren dabigatran 150 mg x 2, faktor Xa-hämmaren rivaroxaban 20 mg x 1, faktor Xa-hämmaren apixaban 5 mg x 2 och faktor Xa hämmaren edoxaban 60 mg x 1)

- en absolut riskreduktion på 0,78 procentenheter samt en relativ risk på 0,90 (95-procentigt konfidensintervall 0,85–0,95) för mortalitet jämfört med warfarin (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- en absolut riskreduktion på 0,68 procentenheter samt en relativ risk på 0,81 (95-procentigt konfidensintervall 0,73–0,91) för stroke eller systemisk embolism jämfört med warfarin (starkt vetenskapligt underlag)
- en likvärdig risk för allvarlig blödning jämfört med warfarin (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- en absolut riskreduktion på 0,75 procentenheter samt en relativ risk på 0,48 (95-procentigt konfidensintervall 0,39–0,59) för intrakraniell blödning jämfört med warfarin (starkt vetenskapligt underlag).

Samtliga gynnsamma effekter av nya antikoagulantia bedöms vara kliniskt relevanta. Uppföljningstiden i RE-LY- [4, 5], ROCKET-AF- [6, 7], ARISTOTLE [8, 9] och ENGAGE TIM 48-studierna [10] varierade mellan 657 och 1022 dagar [11], det vill säga ungefär mellan 1,8 och 2,8 år.

I prespecificerade subgruppsanalyser sågs liknande risk för allvarlig blödning oavsett ålder, kön, diabetes mellitus, njurfunktion, CHADs score och erfarenhet av antikoagulatiabehandling. Däremot sågs en ökad blödningsrisk hos centra med sämre warfarinmonitorering (cTTR <66) jämfört med bättre (cTTR ≥66) monitorering [11].

För låg-dos NOAK jämfört med warfarin, det vill säga dabigatran 110 mg x 1 i RELY-studien samt edoxaban 30 mg x 1 i ENGAFE-AF-studien, sågs liknande resultat av minskad risk för död oavsett orsak, stroke eller systematisk embolism och intrakraniell blödning [11].

För enbart FXa-hämmarna jämfört med warfarin, det vill säga rivaroxaban, apixaban och edoxaban sågs liknande resultat som i huvudanalysen med minskad risk för stroke eller systemisk embolism samt risk för allvarlig blödning [11].

I uppföljande real world data-analyser finns rapporterad effekt och säkerhet av NOAK-behandlade jämfört med warfarin-behandlade patienter i rutinsjukvården i USA [12], respektive i Sverige [13]. Hos drygt 72 000 personer behandlade med dabigatran inom Medicare-registret i USA sågs liknande resultat som i RELY-studien med minskad mortalitet, minskad risk för ischemisk stroke, minskad risk för intracerebral och intrakraniella blödningar samt ökad risk för gastrointestinala blödningar [12]. För svenska förhållanden med generellt avsevärt bättre warfarin-monitorering (medel TTR 70 procent) än i andra länders sågs hos drygt 12 000 patienter i kvalitetsregistret AURICULA likvärdig andel tromboemboliska/trombotiska händelser och gastrointestinala blödningar men minskad andel intrakraniella blödningar och minskad andel stroke till följt av intracerebral blödning samt minskad risk för annan allvarlig blödning [13].

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

I metaanalysen [11] sågs ökad risk för gastrointestinala blödningar i NOAK-gruppen jämfört med warfarin-gruppen; relativ risk 1,25 (95 procent konfidensintervall 1,01-1,55).

Dabigatran: Dyspepsi var mer vanligt förekommande bland personer behandlade med 110 eller 150 mg dabigatran (11,8 respektive 11,3 procent under behandlingstiden) jämfört med warfarinbehandlade (5,8 procent) vilket innebär en absolut riskökning på 6 respektive 5,5 procent (numbers needed to harm = 17 och 18) [4]. Även gastrointestinala blödningar sågs mer frekvent i gruppen som behandlades med 150 mg dabigatran (1,51 procent under behandlingstiden) jämfört med warfarin (1,02 procent) vilket innebär en absolut riskökning på 0,49 procent (numbers needed to harm = 204) [4]. En initial misstanke om en trend till ökad risk för hjärtinfarkt bland dabigatran-behandlade [4] har vederlagts i fas-IV studier [12, 14].

Rivaroxaban: Inga säkerställda skillnader sågs i den totala andelen rapporterade allvarliga blödningar mellan personer behandlade med rivaroxaban (5,55 procent) jämfört med de som behandlades med warfarin (5,42 procent) [7]. Gastrointestinala blödningar var mer vanligt rapporterade bland dem behandlade med rivaroxaban (3,15 procent) jämfört med dem behandlade med warfarin (2,16 procent). I övrigt var näsblödningar mer vanligt rapporterade bland rivaroxabanbehandlade personer (10,14 procent) jämfört med warfarinbehandlade(8,55 procent) [7].

Apixaban: Mellan grupperna behandlade med apixaban och warfarin förelåg inga säkerställda skillnader i andel rapporterade biverkningar [8] (81,5 procent respektive 83,1 procent) eller allvarliga biverkningar (35,0 procent respektive 36,5 procent). Vidare sågs ingen säkerställd skillnad i andel med patologiska leverfunktionstest mellan apixaban och warfaringrupperna [8].

Edoxaban: Ingen säkerställd skillnad i andel rapporterade biverkningar.
För samtliga nya antikoagulantia saknas erfarenheter av långtidsbehandling [15]. För dabigatran finns möjlighet att med en specifik antidot akut reversera effekten vid livshotande blödningar [16] medan motsvarande möjlighet är under utprövning för faktor Xa-hämmarna.

Vilka studier ingår i granskningen?

En översyn av dessa riktlinjer genomfördes våren 2018, då nya studier tillkom. I granskningen ingår en systematisk översikt [15] baserad på fyra randomiserade kontrollerade studier, RE-LY (Randomised Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) [4, 5, 17], ROCKET AF (Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation) [6, 7], ARISTOTLE (Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation) [8, 9] och ENGAGE AF-TIMI 48 (Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation) [10]. Slutsatserna baseras på 71 683 personer med förmaksflimmer och ökad risk för stroke [11].

I RE-LY-studien [4, 5] undersöktes om behandling av personer med förmaksflimmer med trombinhämmaren dabigatran i doserna 110 mg x 2 eller 150 mg x 2 var likvärdigt alternativt bättre än warfarin (INR (International normalized ratio) 2–3) för att förebygga stroke till följd av hjärninfarkt eller hjärnblödning eller för att förebygga systemisk embolism. Som sekundära effektmått angavs de enskilda effektmåtten stroke, systemisk embolism och

död oavsett orsak. Dessutom registrerades allvarlig blödning, intrakraniell blödning, hemorragisk stroke, hjärtinfarkt, lungembolism, transitorisk ischemisk attack (TIA), sjukhusvård och övriga biverkningar.
Inkluderade var personer med permanent, persisterande eller paroxysmalt (≥ 30 sekunder) förmaksflimmer och ytterligare ökad risk för ischemisk stroke definierad som

- ålder minst 75 år och/eller
- tidigare stroke eller TIA och/eller
- hjärtsvikt med ejektionsfraktion < 40 procent och/eller
- hjärtsviktssymtom enligt enligt New York Heart Association (NYHA) Functional Classification ≥ 2 senaste sex månaderna

alternativt ålder 65–74 år och samtidigt förekommande

- diabetes mellitus och/eller
- behandling av hypertoni och/eller
- tidigare eller aktuell kranskärlssjukdom.

Exkluderade var personer med

- mekanisk hjärtklaffprotes
- svår stroke med betydande funktionsnedsättning senaste sex månaderna eller aktuellt strokeinsjuknande senaste två veckorna
- ökad risk för allvarliga blödningar
- allvarlig lever- eller njursjukdom (glomerular filtration rate (GFR) < 30).

18 113 personer, medelålder 71 år, 64 procent män och medelvärde 2,1 i CHADS2-skalan, från 951 kliniska centra och 44 länder ingick i RE-LY-studien. Av dessa hade 32 procent hjärtsvikt, 23 procent diabetes mellitus, 79 procent hypertoni, 16 procent tidigare hjärtinfarkt och 20 procent tidigare stroke. Cirka 40 procent behandlades med acetylsalicylsyra (ASA) vid studiestart och 20 procent fick ASA under hela studien och 44 procent behandlades med statiner vid studiestart. Hälften av personerna hade tidigare stått på långtidsbehandling (mer än 60 dagar) med vitamin K-antagonister.

Personerna randomiserades genom central randomisering med interaktivt röst-svarssystem (1:1:1) dubbelblint till trombinhämmaren dabigatran i dosen 110 mg x 2, 150 mg x 2 eller öppet till warfarin dosjusterat till INR 2–3.

Uppföljningstiden var i genomsnitt två år. Av samtliga deltagare följdes 99,9 procent upp men 20,7 och 21,2 procent dabigatranbehandlade och 16,6 procent warfarinbehandlade personer avbröt sin behandling i förtid, inom två år. Som huvudskäl till avbrytande av behandling angavs personernas eget beslut.

Tid i terapeutiskt intervall (TIR), det vill säga INR 2–3, för de warfarinbehandlade personerna var i genomsnitt 64 procent vilket är lägre än vad som rapporterats i RE-LY-studien från svenska studiecentra som hade genomsnittlig tid i terapeutiskt intervall (centre´s mean time in therapeutic range, cTTR) på 77 procent [18], vilket medförde att svenska studiecentra tillhörde de med bäst warfarinmonitorering (fjärde kvartilen, cTTR > 72,6 procent) [18]. Ett högt cTTR (76 procent) har också rapporterats från svensk rutinsjukvård av deltagande svenska centra i kvalitetsregistret AURICULA [19]), där dock endast 50 procent av svenska warfarinbehandlade personer registreras.

I ROCKET AF-studien [6, 7] undersöktes som primärt effektmått om faktor Xa-hämmaren rivaroxaban i dosen 20 mg x 1 hade likvärdig effekt som warfarin (INR 2–3) när det gäller att förebygga stroke till följd av hjärninfarkt eller hjärnblödning eller att förebygga systemisk embolism. Primärt säkerhetsmått var en kombination av allvarlig och kliniskt relevant men mindre allvarlig blödning. Allvarlig blödning definierades som en känd blödning med något av följande: hemoglobinreduktion > 20 g/l, transfusionskrävande med ≥ 2 enheter blod, uppträdande på ett kritiskt ställe (intrakraniellt, intraspinalt, perikardiellt, intraartikulärt, intramuskulärt med kompartmentsyndrom eller retroperiotenealt) eller resulterande i död. Kliniskt relevant men mindre allvarlig blödning definierades som en känd blödning som påkallade medicinsk behandling, oplanerad kontakt med läkare, temporärt utsättande av studiedrog, smärta eller funktionsnedsättning. Sekundära effektmått innefattade en kombination av stroke, systemisk embolism eller kardiovaskulär död, eller en kombination av stroke, systemisk embolism, kardiovaskulär död eller hjärtinfarkt, eller individuella komponenter av dessa kombinationer.

Noteras bör att effekt- och säkerhetsmått i första hand baseras på personer som verkligen fått behandling (så kallad per protokollanalys) som definierades som att patienten åtminstone skulle fått en dos av tilldelad studiemedicin och följdes under tiden när medicin togs alternativt inom två dagar efter avbrytande. Författarna presenterar också intention to treat-data, det vill säga i enlighet till vad personerna randomiserats till.

Inkluderade var personer över 18 år med persisterande eller paroxysmalt (vid ≥ 2 tillfällen varav det senaste inom 30 dagar innan randomisering) förmaksflimmer och ytterligare ökad risk för ischemisk stroke definierad som

- tidigare stroke, TIA eller systemisk embolism

eller ≥ 2 av följande:

- ålder ≥ 75 år
- hjärtsvikt med ejektionsfraktion ≤ 35 procent
- diabetes mellitus
- hypertoni (≥ 180 mmHg systoliskt eller ≥ 100 mmHg diastoliskt).

Exkluderade var bland andra personer med

- förmaksflimmer eller fladder på grund av reversibel orsak (tyreotoxikos)
- planerad elkonvertering
- mekanisk hjärtklaffprotes eller mitralisstenos
- aktuellt strokeinsjuknande senaste 14 dagarna eller TIA senaste tre dagarna
- ökad risk för allvarliga blödningar
- allvarlig lever- eller njursjukdom (ALAT > 3 X övre normalvärde eller kreatinin-clearence < 30 ml/min).

14 264 personer, medianålder 73 år, 60 procent män och medelvärde 3,5 i CHADS2-skalan, från 1 178 kliniska centra och 45 länder ingick i ROCKET AF-studien. 62 procent av personerna hade hjärtsvikt, 40 procent diabetes mellitus, 90 procent hypertoni, 17–18 procent tidigare hjärtinfarkt och 55 procent tidigare stroke, TIA eller systemisk embolism. 43 procent behandlades med statin och 36 procent behandlades med ASA vid studiestart; 35–36

procent av personerna tog ASA under studietiden. 62 procent av personerna hade tidigare behandlats med vitamin K-antagonister.

Personerna randomiserades genom central telefonrandomisering (1:1) dubbelblint enligt dubbel dummy-design till faktor Xa-hämmaren rivaroxaban i dosen 20 mg x 1 och warfarin-placebo eller till warfarin, dosjusterat till INR 2–3, och rivaroxaban-placebo. En reducerad dos rivaroxaban (15 mg x 1) alternativt warfarin gavs till personer med kreatin clearance 30–49 ml/min. PK-INR mättes med en blindad, krypterad, point of care-enhet. Personerna behandlades i genomsnitt 1,6 år (medianvärde, per protkoll-analys) och följdes upp under 1,9 år (medianvärde, intention to treat). 99,8 procent av alla personer följdes upp vid studiens slut men ytterligare 0,6 procent (93 personer) uteslöts vid ett kliniskt center på grund av brott mot ”good clinical practice” (GCP). 23,7 procent rivaroxabanbehandlade och 22,2 procent warfarin-behandlade avbröt sin behandling i förtid. Som huvudskäl till avbrytande av behandling angavs biverkning, tillbakatagande av informerat samtycke och eget beslut.

Tid i terapeutiskt intervall (TIR), det vill säga INR 2–3, för de warfarinbehandlade personerna var i genomsnitt 55 procent (medianvärde 58 procent). Dessa TIR-värden är lägre än vad som rapporterats från svensk rutinsjukvård (76 procent) av deltagande svenska centra i kvalitetsregistret AURICULA [20] där dock täckningsgraden är ofullständig med registrering av cirka 50 procent av svenska warfarinbehandlade personer.

I ARISTOTLE-studien [8, 9] undersöktes som primärt effektmått om behandling av personer med förmaksflimmer med faktor Xa-hämmaren apixaban i dosen 5mg x 2 hade likvärdig effekt med warfarin (INR 2–3) för att förebygga stroke till följd av hjärninfarkt eller hjärnblödning eller för att förebygga systemisk embolism. Primärt säkerhetsmått var allvarlig blödning enligt International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) [21], definierad som en känd blödning med något av följande: hemoglobinreduktion > 20 g/l, transfusionskrävande med ≥ 2 enheter blod, uppträdande på ett kritiskt ställe eller resulterande i död.

Sekundära effektmått (i hierarkisk ordning) var om apixaban uppvisade bättre effekt än warfarin att förebygga 1) det kombinerade effektmåttet stroke (hjärninfarkt eller hjärnblödning) och systemisk embolism och 2) död oavsett orsak. Andra sekundära effektmått var olika kombinationer av stroke (hjärninfarkt eller hjärnblödning), död, allvarlig blödning och hjärtinfarkt.

Inkluderade var personer över 18 år med permanent, persisterande eller paroxysmalt (≥ 60 sekunder vid ≥ 2 tillfällen ≥ 2 veckor senaste året) förmaksflimmer och förmaksfladder och ytterligare ökad risk för ischemisk stroke definierad som

- ålder minst 75 år och/eller
- tidigare stroke, TIA eller systemis embolism och/eller
- hjärtsvikt med ejektionsfraktion < 40 procent och/eller
- diabetes mellitus
- behandling av hypertoni.

Exkluderade var bland andra personer med

- förmaksflimmer eller fladder på grund av reversibel orsak (tyreotoxikos, perikardit)

- mekanisk hjärtklaffprotes
- aktuellt strokeinsjuknande senaste sju dagarna
- ökad risk för allvarliga blödningar
- allvarlig lever- eller njursjukdom (ASAT eller ALAT > 2 X övre normalvärde eller totalbilirubin ≥ 1,5 X övre normalvärde, s-kreatinin > 221umol/l, glomerular filtration rate (GFR) < 25 ml/min).

18 201 personer, medianålder 70 år, 65 procent män och medelvärde 2,1 i CHADS2-skalan, från 1 034 kliniska centra och 39 länder ingick i ARISTOTLE-studien. 35 procent av personerna hade hjärtsvikt, 25 procent diabetes mellitus, 87 procent hypertoni, 14 procent tidigare hjärtinfarkt och 19 procent tidigare stroke. 31 procent behandlades med ASA och 45 procent behandlades med statiner vid studiestart. 57 procent av personerna hade tidigare stått på långtidsbehandling (mer än 30 dagar) med vitamin K-antagonister.

Personerna randomiserades genom central randomisering (1:1) dubbelblint enligt dubbel dummy-design till faktor Xa-hämmaren apixaban i dosen 5 mg x 2 och warfarin-placebo eller till warfarin, dosjusterat till INR 2–3, och apixaban-placebo. En reducerad dos apixaban (2,5 mg x 2) alternativt warfarin gavs hos personer > 80 år, vikt under 60 kg eller s-kreatinin över 133 umol/l. PK-INR mättes med en blindad, krypterad, point of care-enhet. Stratifiering vid randomiseringen gjordes med avseende på tidigare warfarinbehandling och kliniskt center.

Uppföljningstiden var i genomsnitt 1,8 år. 97,9 procent av alla personer följdes upp vid studiens slut; 1,0 procent och 1,2 procent av patienterna i respektive grupp tog tillbaka sitt patientgodkännande medan 0,4 procent, i båda grupperna, saknade uppföljning. 25,3 procent av de apixabanbehandlade och 27,5 procent av de warfarinbehandlade avbröt sin behandling i förtid varav 3,6 respektive 3,8 procent berodde på död. Som huvudskäl till avbrytande av behandling angavs personernas eget beslut eller biverkning.

Tid i terapeutiskt intervall (TIR), det vill säga INR 2–3, för de warfarinbehandlade personerna var i genomsnitt 62 procent (medianvärde 66 procent). Dessa TIR-värden är lägre än vad som rapporterats från svensk rutinsjukvård (76 procent) av deltagande svenska centra i kvalitetsregistret AURICULA [20], där dock täckningsgraden är ofullständig med registrering av cirka 50 procent av svenska warfarinbehandlade personer.

I ENGAGE AF-TIMI 48 [10] undersöktes som primärt effektmått om behandling av personer med förmaksflimmer med faktor Xa-hämmaren edoxaban i doserna 60 mg x 1 eller 30 mg x 1 hade likvärdig eller bättre effekt jämfört med warfarin (INR 2-3) för att förebygga stroke till följd av hjärninfarkt eller intracerebral blödning eller för att förebygga systemisk embolism. Primärt säkerhetsmått var allvarlig blödning enligt International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) [21].

Inkluderade var personer 21 år eller äldre med dokumenterat förmaksflimmer senaste året med ökad risk för stroke (CHADs ≥2).

Exklusionskriterier innefattade

- reversibel orsak till förmaksflimmer
- allvarlig njursjukdom (GFR <30 ml/min)
- hög blödningsrisk

- mitralstenos
- akut koronart syndrom, revaskularisering eller stroke senaste 30 dagarna

21 105 personer, medianålder 72 år, 62 procent män från 1 393 centra i 46 länder inkluderades.

Personerna randomiserades genom central randomisering (1:1:1) dubbelblint enligt dubbel dummy-design till faktor Xa hämmaren edoxaban 60 mg x 1; edoxaban 30 mg x 1 eller warfarin (INR 2-3).

Uppföljningstid var i genomsnitt 2,8 år. 99,5 procent av alla personer följdes upp vid studiens slut; en patient avbröt behandlingen av okänd anledning och 244 tog tillbaks sitt samtycke att delta i studien inför uppföljningen. En likvärdig andel på 33-34 procent avbröt sin behandling i förtid. Huvudskäl för avbrytande var biverkningar eller misstänkt endpoint samt personernas eget beslut.

Tid i terapeutiskt intervall (TIR), det vill säga INR 2–3, för de warfarinbehandlade personerna var i genomsnitt 64,9 procent (medianvärde 68,4 procent).

Saknas någon information i studierna?

RE-LY-studien: Av personer som avbröt sin behandling i förtid (20,7 och 21,2 procent dabigatranbehandlade och 16,6 procent warfarinbehandlade) anges som huvudskäl patientens eget beslut hos 7,3, 7,8 respektive 6,2 procent. Det saknas mer specifikt beskrivet orsaker till upphörd behandling i denna grupp samt specifika uppföljningsdata hos dessa respektive andra personer som avbröt behandling av andra skäl.

ROCKET AF-studien: Definitionerna av behandlade per protokoll och säkerhetspopulationen är oklar.

Hälsoekonomisk bedömning

Kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår för behandling med NOAK i jämförelse med warfarin vid förmaksflimmer med måttligt till kraftigt förhöjd risk att drabbas av stroke är låg (god hälsoekonomisk evidens).

Referenser

1. Wagstaff, AJ, Overvad, TF, Lip, GY, Lane, DA. Is female sex a risk factor for stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation? A systematic review and meta-analysis. QJM : monthly journal of the Association of Physicians. 2014; 107(12):955-67.
2. Nielsen, PB, Skjoth, F, Overvad, TF, Larsen, TB, Lip, GYH. Female Sex Is a Risk Modifier Rather Than a Risk Factor for Stroke in Atrial Fibrillation: Should We Use a CHA2DS2-VA Score Rather Than CHA2DS2-VASc? Circulation. 2018; 137(8):832-40.
3. Friberg, L, Rosenqvist, M, Lip, GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. European heart journal. 2012; 33(12):1500-10.
4. Connolly, SJ, Ezekowitz, MD, Yusuf, S, Eikelboom, J, Oldgren, J, Parekh, A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009; 361(12):1139-51.
5. Ezekowitz, MD, Connolly, S, Parekh, A, Reilly, PA, Varrone, J, Wang, S, et al. Rationale and design of RE-LY: randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy, warfarin, compared with dabigatran. Am Heart J. 2009; 157(5):805-10, 10 e1-2.
6. Rivaroxaban-once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study. Am Heart J. 2010; 159(3):340-7 e1.
7. Patel, MR, Mahaffey, KW, Garg, J, Pan, G, Singer, DE, Hacke, W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011; 365(10):883-91.
8. Granger, CB, Alexander, JH, McMurray, JJ, Lopes, RD, Hylek, EM, Hanna, M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011; 365(11):981-92.
9. Lopes, RD, Alexander, JH, Al-Khatib, SM, Ansell, J, Diaz, R, Easton, JD, et al. Apixaban for reduction in stroke and other ThromboemboLic events in atrial fibrillation (ARISTOTLE) trial: design and rationale. Am Heart J. 2010; 159(3):331-9.
10. Giugliano, RP, Ruff, CT, Braunwald, E, Murphy, SA, Wiviott, SD, Halperin, JL, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. The New England journal of medicine. 2013; 369(22):2093-104.
11. Ruff, CT, Giugliano, RP, Braunwald, E, Hoffman, EB, Deenadayalu, N, Ezekowitz, MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. Lancet (London, England). 2014; 383(9921):955-62.
12. Graham, DJ, Reichman, ME, Wernecke, M, Zhang, R, Southworth, MR, Levenson, M, et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality

risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. Circulation. 2015; 131(2):157-64.

13. Sjogren, V, Bystrom, B, Renlund, H, Svensson, PJ, Oldgren, J, Norrving, B, et al. Non-vitamin K oral anticoagulants are non-inferior for stroke prevention but cause fewer major bleedings than well-managed warfarin: A retrospective register study. PloS one. 2017; 12(7):e0181000.
14. Larsen, TB, Rasmussen, LH, Skjoth, F, Due, KM, Callreus, T, Rosenzweig, M, et al. Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in "real-world" patients with atrial fibrillation: a prospective nationwide cohort study. J Am Coll Cardiol. 2013; 61(22):2264-73.
15. Miller, CS, Grandi, SM, Shimony, A, Filion, KB, Eisenberg, MJ. Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus warfarin in patients with atrial fibrillation. Am J Cardiol. 2012; 110(3):453-60.
16. Pollack, CV, Jr., Reilly, PA, van Ryn, J, Eikelboom, JW, Glund, S, Bernstein, RA, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal - Full Cohort Analysis. The New England journal of medicine. 2017; 377(5):431-41.
17. Connolly, SJ, Ezekowitz, MD, Yusuf, S, Reilly, PA, Wallentin, L. Newly identified events in the RE-LY trial. N Engl J Med. 2010; 363(19):1875-6.
18. Wallentin, L, Yusuf, S, Ezekowitz, MD, Alings, M, Flather, M, Franzosi, MG, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. Lancet. 2010; 376(9745):975-83.
19. AURICULA Atrialt Flimmer och Antikoagulationsregistret, Årsrapport 2009. Hämtad från www.ucr.uu.se/auricula. AURICULA; 2009.
20. AURICULA Atrialt Flimmer och Antikoagulationsregistret, Årsrapport 2011. Hämtad från www.ucr.uu.se/auricula. AURICULA; 2011.
21. Schulman, S, Kearon, C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. Journal of thrombosis and haemostasis : JTH. 2005; 3(4):692-4.

Versionshistorik

År	Ändring avser
2018	Kunskapsunderlaget i aktuell rekommendation har uppdaterats.

Rad: C16.02
Tillstånd: Förmaksflimmer, förhöjd risk att drabbas av stroke (CHA_2DS_2-VASc ≥ 2 för män och CHA_2DS_2-VASc > 2 för kvinnor)
Åtgärd: Vitamin K-antagonister

Rekommendation

1	2	3	**4**	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad och åtgärden har god effekt på viktiga effektmått. Risken för blödning är likvärdig eller högre jämfört med nya orala antikoagulantia och behandlingen fordrar regelbunden monitorering.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Förmaksflimmer innebär en snabb, oregelbunden aktivering av hjärtats förmak som leder till oregelbunden hjärtrytm. Det är den vanligaste arytmin hos vuxna och ökar i förekomst vid ökad ålder samt vid annan hjärt-kärlsjukdom. Man uppskattar att minst 3 procent av den vuxna befolkningen (≥ 20 års ålder) har förmaksflimmer men den verkliga prevalensen är oklar. Förmaksflimmer är inte alltid symtomgivande men medför ofta besvär som hjärtklappning, trötthet och andfåddhet.

Paroxysmalt förmaksflimmer definieras som återkommande episoder som går över spontant inom en vecka och oftast inom 24 timmar. Persisterande förmaksflimmer innebär att flimret slår om till sinusrytm spontant efter en vecka eller efter konvertering. Permanent förmaksflimmer innebär att flimret är bestående och man har bedömt att konverteringsförsök inte är meningsfullt.

Förekomst av förmaksflimmer medför en ökad risk att drabbas av stroke eller systemiska embolier. Riskbedömning sker ofta enligt CHA_2DS_2-VASc där C = cardiacinsufficiency, hjärtsvikt ger (1p), H = hypertoni (1p), A = ålder (≥ 75 år 2p), D = diabetes (1p), S = stroke/TIA/trombembolism (2p), V = vaskulär sjukdom (1p), A = ålder (65–74 år 1p), Sc = sex category (kvinna 1p). Fler poäng innebär en ökad risk. Man uppskattar att risken för stroke är likvärdig oavsett om förmaksflimret är paroxysmalt eller permanent.

Kvinnligt kön i sig medför inte ökad strokerisk i frånvaro av andra riskfaktorer [1] och betraktas därför som en riskmodifierande faktor och inte som en oberoende riskfaktor [2].

Risken för stroke, transitorisk ischemisk attack (TIA) eller perifer emboli är 0,3 procent per år vid CHA_2DS_2-VASc = 0; 1 procent vid CHA_2DS_2-VASc = 1 och 3,3–20,3 procent vid CHA_2DS_2-VASc ≥ 2 [3].

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid förmaksflimmer och förhöjd risk att drabbas av stroke ger vitamin K-antagonister

- en absolut riskreduktion på 1,6 procentenheter per år samt en relativ riskreduktion på 26 procent (95-procentigt konfidensintervall 3–43) på mortaliteten jämfört med placebo (begränsat vetenskapligt underlag)
- en absolut riskreduktion primär- och sekundärpreventivt på 2,7 respektive 8,4 procentenheter per år samt en relativ riskreduktion på 64 procent (95-procentigt konfidensintervall 49–74) för stroke jämfört med placebo (begränsat vetenskapligt underlag)
- en ökad absolut risk på 0,3 procentenheter per år samt en ökad relativ risk på 2,4 procent (95-procentigt konfidensintervall 1,2–4,6) för allvarlig icke-intrakraniell blödning jämfört med placebo (begränsat vetenskapligt underlag).

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av vitamin K-antagonister på intrakraniell blödning vid förmaksflimmer med förhöjd risk att drabbas av stroke.

En minskad risk att insjukna i stroke på grund av behandling med vitamin K-antagonister bedöms som mycket kliniskt relevant. De placebokontrollerade studierna publicerades 1993 eller tidigare. Därefter har man, på grund av den goda effekten, endast jämfört vitamin K-antagonister med andra typer av blodförtunnande läkemedel. Placebostudier har inte varit aktuella.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Behandling med vitamin K-antagonister innebär en ökad risk för allvarlig blödning där den relativa risken uppskattas till 2,4 (95-procentigt konfidensintervall 1,2–4,6). Det föreligger också en ökad risk motsvarande 0,2 procent per år för intrakraniella blödningar under pågående behandling med vitamin K-antagonister. Ett välreglerat blodtryck samt välbehandlade patienter med ett INR (International normalized ratio) motsvarande 2,0–3,0 minskar risken för blödning.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår två systematiska översikter publicerade av Hart 1999 [4] samt 2007 [5] där samma sex randomiserade studier med 2 900 personer med förmaksflimmer ingår. De behandlades antingen med warfarin eller placebo i fem studier och med warfarin eller ingen behandling eller acetylsalicylsyra

(ASA) i en studie. Medelåldern var 69 år vid inklusion, 29 procent var kvinnor och 20 procent hade tidigare haft stroke eller TIA. Medeluppföljningen var 1,6 år. En av studierna är sekundärprofylaktisk medan de övriga är primärprofylaktiska.

Strokerisken var 4,5 procent per år primärpreventivt samt 12 procent per år för de som tidigare haft en stroke eller TIA. Med warfarinbehandling fick man en relativ riskreduktion på 64 procent (95-procentigt konfidensintervall 49–74). Den absoluta riskreduktionen för stroke var 2,7 procentenheter per år primärpreventivt och 8,4 procentenheter vid sekundärprevention. Studierna som ingår i metaanalyserna genomfördes för mer än 20 år sedan och vården har under den tiden förändrats bland annat med optimering av övriga kardiovaskulära riskfaktorer.

Mot bakgrund av den historiska informationen omnämns även en annan systematisk översikt genomförd på senare tid [6]. Fokus i den studien var säkerhet och effektivitet vid warfarinbehandling hos personer med förmaksflimmer, studerat i åtta stora nyligen publicerade randomiserade studier. I metaanalysen ingår 32 053 personer med en uppföljning på totalt 55 789 patientår. Patienterna randomiserades antingen till warfarin eller ximegalatran i två studier eller idraparinux, ASA, ASA i kombination med klopidogrel, dabigatran, rivaroxaban eller apixaban. Det fanns en signifikant heterogenitet mellan studierna i den systematiska översikten. Andelen personer med $CHADS_2$-score > 2 varierande från 28 till 87 procent. Andelen warfarinnaiva patienter varierade i studierna från 39,8 till 85 procent och terapeutiska INR-nivåer från 55 till 68 procent. Den årliga incidensen av stroke eller systemiska embolier hos warfarinbehandlade patienter var dock låg, motsvarande 1,66 procent (95-procentigt konfidensintervall 1,41–1,91), men högre hos äldre (2,27 procent), bland kvinnor (2,12 procent) samt vid tidigare stroke (2,64 procent). Den årliga incidensen av allvarliga blödningar hos warfarinbehandlade patienter var 1,4 till 3,4 procent.

En uppdaterad litteratursökning gjordes 2015-03-03. Socialstyrelsens bedömning är dock att slutsatserna är oförändrade.

Saknas någon information i studierna?

Det saknas information om CHA_2DS_2VASc eftersom man förfinat riskbedömningen för stroke efter att de studier som ingår i metaanalyserna initierades. Det saknas information om antalet patienter som tog antikoagulantia innan de inkluderades i studierna liksom antalet patienter som föll bort under studietiden.

I metaanalysen från 2012 redovisas endast effekt och säkerhetsdata för warfarinbehandlade personer men ingen jämförelse med annan behandling eller placebo varför den inte tabellerats.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Wagstaff, AJ, Overvad, TF, Lip, GY, Lane, DA. Is female sex a risk factor for stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation? A systematic review and meta-analysis. QJM : monthly journal of the Association of Physicians. 2014; 107(12):955-67.
2. Nielsen, PB, Skjoth, F, Overvad, TF, Larsen, TB, Lip, GYH. Female Sex Is a Risk Modifier Rather Than a Risk Factor for Stroke in Atrial Fibrillation: Should We Use a CHA2DS2-VA Score Rather Than CHA2DS2-VASc? Circulation. 2018; 137(8):832-40.
3. Friberg, L, Rosenqvist, M, Lip, GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. European heart journal. 2012; 33(12):1500-10.
4. Hart, RG, Benavente, O, McBride, R, Pearce, LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. Annals of internal medicine. 1999; 131(7):492-501.
5. Hart, RG, Pearce, LA, Aguilar, MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. Annals of internal medicine. 2007; 146(12):857-67.
6. Agarwal, S, Hachamovitch, R, Menon, V. Current trial-associated outcomes with warfarin in prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a meta-analysis. Arch Intern Med. 2012; 172(8):623-31; discussion 31-3.

Versionshistorik

År	Ändring avser
2018	Prioriteringen i aktuell rekommendation har uppdaterats.

Rad: C17.01
Tillstånd: Förmaksflimmer, förhöjd risk att drabbas av stroke, utan kontraindikation för antikoagulantia
Åtgärd: Perkutan stängning av vänster förmaksöra

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Tillståndet har en stor svårighetsgrad. Åtgärden har effekt, dock med begränsad evidens.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Förmaksflimmer innebär en snabb, oregelbunden aktivering av hjärtats förmak som leder till oregelbunden hjärtrytm. Det är den vanligaste arytmin hos vuxna och ökar i förekomst vid ökad ålder samt vid annan hjärt-kärlsjukdom. Man uppskattar att minst 3 procent av den vuxna befolkningen (≥ 20 års ålder) har förmaksflimmer men den verkliga prevalensen är oklar. Förmaksflimmer är inte alltid symtomgivande men medför ofta besvär som hjärtklappning, trötthet och andfåddhet.

Paroxysmalt förmaksflimmer definieras som återkommande episoder som går över spontant inom en vecka och oftast inom 24 timmar. Persisterande förmaksflimmer innebär att flimret slår om till sinusrytm spontant efter en vecka eller efter konvertering. Permanent förmaksflimmer innebär att flimret är bestående och man har bedömt att konverteringsförsök inte är meningsfullt.

Förekomst av förmaksflimmer medför en ökad risk att drabbas av stroke eller systemiska embolier. Riskbedömning sker ofta enligt CHA_2DS_2-VASc där C = cardiacinsufficiency, hjärtsvikt ger (1p), H = hypertoni (1p), A = ålder (≥ 75 år 2p), D = diabetes (1p), S = stroke/TIA/trombembolism (2p), V = vaskulär sjukdom (1p), A = ålder (65–74 år 1p), Sc = sex category (kvinna 1p). Fler poäng innebär en ökad risk. Man uppskattar att risken för stroke är likvärdig oavsett om förmaksflimret är paroxysmalt eller permanent.

Flimmerpopulationen har en fördubblad mortalitetsrisk jämfört med normalpopulationen. Risken för stroke, transitorisk ischemisk attack (TIA) eller perifer emboli är 0,3 procent per år vid CHA_2DS_2-VASc = 0; 1 procent vid CHA_2DS_2-VASc = 1 och 3,3–20,3 procent vid CHA_2DS_2-VASc ≥ 2 [1].

Man bedömer att majoriteten av embolierna som förorsakar stroke vid förmaksflimmer kommer från vänster förmaksöra, Man har därför utvecklat en teknik där man perkutant och transseptalt för in en device som stänger vänster förmaksöra. Mest studerade är Watchman (Boston Scientific), Amplatzer (S.t Jude Medical) samt PLAATO, de två förstnämnda finns tillgängliga på marknaden i dag.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid förmaksflimmer, förhöjd risk att drabbas av stroke, utan kontraindikation för antikoagulantia ger perkutan stängning av vänster förmaksöra

- en minskad absolut risk på 1,5 procentenheter per år i PROTECT AF-studien [2] men ingen skillnad i uppföljande PREVAIL-studien [3] för det kombinerade utfallsmåttet stroke, systemisk embolism, kardiovaskulär död jämfört med warfarin (begränsat vetenskapligt underlag)
- en minskad absolut risk på 7,0 procentenheter per år för totalmortalitet och med en hazard ratio på 0,66 (95-procentigt konfidensintervall 0,45–0,98, p = 0,04) jämfört med warfarin (begränsat vetenskapligt underlag)
- en minskad absolut risk på 0,7 procentenheter per år på alla stroke jämfört med warfarin (begränsat vetenskapligt underlag)
- en absolut ökad risk på 0,5 procentenheter per år för det primära kombinerade säkerhetseffektmåttet procedurrelaterade händelser (perikardvätska, stroke, devicerelaterad emboli och större blödning) jämfört med warfarin (begränsat vetenskapligt underlag)
- en signifikant förbättrad livskvalitet avseende fysisk skattning (p = 0,01) men ingen signifikant påverkan på mental hälsa (p = 0,06) jämfört med warfarin (begränsat vetenskapligt underlag).

Den gynnsamma effekten av stängning av vänster förmaksöra bedöms som kliniskt relevant men måste ställas mot den ökade risken för procedurrelaterade händelser. Effekten verkar bestå över tid vilket kan ge acceptans för procedurrelaterade risker.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Det föreligger en ökad risk för negativa händelser i interventionsgruppen framför allt tidigt efter implantation. Risken för nya händelser avtar under uppföljningen (10,1 procent vid ett års uppföljning, 10,4 procent vid två år och 13,6 procent vid tre år) jämfört med kontrollgruppen (4,3 procent vid ett år, 6,7 procent vid två år, och 8,9 procent vid tre år) [4].

Från en tidigare publicerad interimsanalys från samma studie rapporterades att 4,8 procent fick perikardvätska som krävde antingen perkutan tappning eller kirurgisk intervention, 3,5 procent fick allvarlig blödning, 1,1 procent procedurrelaterade stroke, 0,6 procent devicerelaterad emboli, 0,2 procent hemorragisk stroke eller 0,4 procent andra komplikationer. Ytterligare åtta fall av procedur- eller implantatrelaterade fall av perikardvätska finns beskrivna men är ej inkluderade i primära säkerhetsdata eftersom det inte krävdes dränagebehandling. I warfaringruppen fick 4,1 procent en allvarlig blödning och 2,5 procent en hemorragisk stroke [5].

I en publikation där man kombinerat data från PROTECT AF-studien (542 patienter) och från ett register (CAP) på patienter som genomgått Watchman-implantation (462 personer) presenteras signifikant minskat antal procedurrelaterade händelser under studiens gång och med ökat antal implantationer per center [6].

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en prospektiv, oblindad randomiserad studie, PROTECT AF, som genomfördes på 59 centra [4, 7]. Inklusionskriterier var personer ≥ 18 år med förmaksflimmer samt minst en riskfaktor för tromboemboliska komplikationer enligt $CHADS_2$-score. Exklusionskriterier var i huvudsak kontraindikation för warfarinbehandling eller annan samsjuklighet som krävde kronisk warfarinbehandling. Personerna randomiserades 2:1 till antingen en transseptal vänstersidig förmaksstängning (med implantation av en device kallad Watchman) eller till en kontrollgrupp med fortsatt warfarinbehandling (behandlingsmål International normalized ratio (INR) 2,0–3,0). Av 463 personer i interventionsgruppen erhöll 408 implantat, motsvarande 88 procent.

Efter perkutan stängning av förmaksörat behandlades personerna med warfarin i 45 dagar. Därefter genomfördes TEE (transesofageal ekokardiografi) för bedömning av slutningsgraden av förmaksörat. Vid framgångsrik slutning avbröts warfarin och personerna erhöll klopidogrel 75 mg/dag kombinerat med acetylsalicylsyra (ASA) 81–325 mg/dag i cirka 4,5 månader och därefter enbart behandling med ASA. Kontrollgruppen fortsatte med warfarin där INR var terapeutiskt 66 procent av tiden. Studiedesignen var utformad för att visa att slutning av vänster förmaksöra med Watchman var ”non-inferior” eller inte sämre än warfarinbehandling och resultaten presenteras med en intention to treat-analys.

Det kombinerade primära effektmåttet stroke, systemisk embolism och kardiovaskulär död redovisas efter 2 621 personårs uppföljning (medel 3,8 år).

I granskningen ingår även en uppföljande randomiserad oblindad studie av Watchman-devicen, PREVAIL [3]. PREVAIL-studien genomfördes efter krav från FDA (läkemedelsmyndigheten i USA) på grund av oro kring säkerhetsdata i PROTECT AF samt att man önskade ytterligare data på patienter med högre risk ($CHADS_2$-score ≥ 2 eller 1 och ytterligare en riskfaktor). Studiedesignen var även här avsedd för att visa att slutning av vänster förmaksöra var "non-inferior" jämfört med behandling med warfarin. I databeräkningen inkluderades även delar av patienterna från PROTECT AF-studien.

Utvärdering av livskvalitet med SF 12 publiceras i en separat artikel från PROTECT AF-populationen med en subgrupp på 547 personer som genomfört utvärdering av livskvalitet vid baseline och efter tolv månader [7]. Säkerhetsdata med biverkningar och oönskade effekter är närmare beskrivna i en interimsanalys genomförd efter 1 065 personårs uppföljning, samt i en publikation där man presenterar data från 542 personer i PROTECT AF-studien tillsammans med 460 personer i CAP-registret (ett icke-randomiserat register av personer som erhållit Watchman-implantat). Det finns även andra typer av device för stängning av förmaksörat, bland annat PLAATO, som inte finns på marknaden, och Amplatzter. Dessa device är inte medtagna i den här analysen eftersom det saknas prospektiva randomiserade studier.

Saknas någon information i studierna?

Det saknas data om långtidseffekter av behandling. I PROTECT-studien screenades 4 998 personer och endast 707 randomiserades, det innebär att 14 procent av de screenade personerna inkluderades. Det föreligger sparsamt med information om varför screenade personer inte senare randomiserades.

Det saknas randomiserade kontrollerade studier på effekten av Amplatzer samt PLAATO.

Samtliga personer i PROTECT AF-studien behandlades med warfarin fram tills slutning av vänster förmaksöra bekräftats med transoesofagealt hjärteko. Effekt och säkerhet är inte studerat vid slutning av vänster förmaksöra hos personer med kontraindikation mot behandling med vitamin K-antagonister.

Hälsoekonomisk bedömning

Perkutan stängning av vänster förmaksöra jämfört med warfarin för patienter med förmaksflimmer genererar en måttlig kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (viss hälsoekonomisk evidens).

Referenser

1. Friberg, L, Rosenqvist, M, Lip, GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. Eur Heart J. 2012; 33(12):1500-10.
2. Reddy, VY, Sievert, H, Halperin, J, Doshi, SK, Buchbinder, M, Neuzil, P, et al. Percutaneous left atrial appendage closure vs warfarin for atrial fibrillation: a randomized clinical trial. JAMA. 2014; 312(19):1988-98.
3. Holmes, DR, Jr., Kar, S, Price, MJ, Whisenant, B, Sievert, H, Doshi, SK, et al. Prospective randomized evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial. J Am Coll Cardiol. 2014; 64(1):1-12.
4. Reddy, VY, Doshi, SK, Sievert, H, Buchbinder, M, Neuzil, P, Huber, K, et al. Percutaneous left atrial appendage closure for stroke prophylaxis in patients with atrial fibrillation: 2.3-Year Follow-up of the PROTECT AF (Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with Atrial Fibrillation) Trial. Circulation. 2013; 127(6):720-9.
5. Holmes, DR, Reddy, VY, Turi, ZG, Doshi, SK, Sievert, H, Buchbinder, M, et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. Lancet. 2009; 374(9689):534-42.
6. Reddy, VY, Holmes, D, Doshi, SK, Neuzil, P, Kar, S. Safety of percutaneous left atrial appendage closure: results from the Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with AF (PROTECT AF) clinical trial and the Continued Access Registry. Circulation; 2011. p. 417-24.
7. Alli, O, Doshi, S, Kar, S, Reddy, V, Sievert, H, Mullin, C, et al. Quality of life assessment in the randomized PROTECT AF (Percutaneous Closure of the Left Atrial Appendage Versus Warfarin Therapy for Prevention of Stroke in Patients With Atrial Fibrillation) trial of patients

at risk for stroke with nonvalvular atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2013; 61(17):1790-8.

Rad: C18.01
Tillstånd: Förmaksflimmer, förhöjd risk att drabbas av stroke, kontraindikation för antikoagulantia
Åtgärd: Perkutan stängning av vänster förmaksöra

Rekommendation

1	2	3	4	**5**	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Behandlingsalternativ saknas. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt på viktiga effektmått.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Förmaksflimmer innebär en snabb, oregelbunden aktivering av hjärtats förmak som leder till oregelbunden hjärtrytm. Det är den vanligaste arytmin hos vuxna och ökar i förekomst vid ökad ålder samt vid annan hjärt-kärlsjukdom. Man uppskattar att minst 3 procent av den vuxna befolkningen (≥ 20 års ålder) har förmaksflimmer men den verkliga prevalensen är oklar. Förmaksflimmer är inte alltid symtomgivande men medför ofta besvär som hjärtklappning, trötthet och andfåddhet.

Paroxysmalt förmaksflimmer definieras som återkommande episoder som går över spontant inom en vecka och oftast inom 24 timmar. Persisterande förmaksflimmer innebär att flimret slår om till sinusrytm spontant efter en vecka eller efter konvertering. Permanent förmaksflimmer innebär att flimret är bestående och man har bedömt att konverteringsförsök inte är meningsfullt.

Förekomst av förmaksflimmer medför en ökad risk att drabbas av stroke eller systemiska embolier. Riskbedömning sker ofta enligt CHA_2DS_2VASc där C = cardiac insufficiency, hjärtsvikt ger (1p), H = hypertoni (1p), A = ålder (≥ 75 år 2p), D = diabetes (1p), S = stroke/TIA/trombembolism (2p), V = vaskulär sjukdom (1p), A = ålder (65–74 år 1p), Sc = sex category (kvinna 1p). Fler poäng innebär en ökad risk. Man uppskattar att risken för stroke är likvärdig oavsett om förmaksflimret är paroxysmalt eller permanent.

Flimmerpopulationen har en ökad mortalitetsrisk jämfört med normalpopulationen. Risken för stroke, transitorisk ischemisk attack (TIA) eller perifer emboli är 0,3 procent per år vid CHA_2DS_2VASc 0,1 procent vid CHA_2DS_2VASc 1 och 3,3–20,3 procentvid $CHA_2DS_2VASc \geq 2$ [1].

Man bedömer att majoriteten av embolierna som förorsakar stroke vid förmaksflimmer kommer från vänster förmaksöra. Man har därför utvecklat en teknik där man perkutant och transseptalt för in en device som stänger vänster förmaksöra. Mest studerade är Watchman (Boston Scientific), Amplatzer (S.t Jude Medical) samt PLAATO, de två förstnämnda finns tillgängliga på marknaden i dag.

Vissa patienter med förhöjd risk att drabbas av stroke har kontraindikationer för antikoagulantiabehandling varför slutning av vänster förmaksöra kan vara aktuellt.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av perkutan stängning av vänster förmaksöra vid förmaksflimmer med förhöjd risk att drabbas av stroke hos personer med kontraindikation för antikoagulantia.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Implantation av en device för att sluta vänster förmaksöra medförde risk för procedur- eller devicerelaterade komplikationer med utveckling av perikardvätska som krävde antingen perkutan tappning (0–4 procent) eller ingen intervention (0–3,3 procent). I en av studierna beskrivs ett fall med behov av kirurgisk intervention där patienten avled.

I fyra av studierna beskrivs en risk för device-emboli (1,2–3,3 procent) samt en risk för utveckling av blödning med lokalt hematom eller pseudoaneurysm (1–3,8 procent). Risk för procedurrelaterad stroke eller TIA (0,7–2,3 procent) finns beskrivet i tre studier samt övergående ST-höjning (2,2–5 procent) i fyra studier.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en prospektiv, icke-randomiserad multicenterstudie med implantation av en device kallad Watchman för stängning av vänster förmaksöra [2]. De 150 patienterna som inkluderades hade en ökad risk för tromboemboliska komplikationer och kontraindikation för warfarinbehandling, men var tillgängliga för sex månaders behandling med klopidogrel eller ticlopidine samt livslång behandling med acetylsalicylsyra (ASA). CHA_2DS_2VASc var i medel 4,4 ± 1,7 och blödning var den vanligaste orsaken (93 procent) till att man bedömde att warfarinbehandling inte var lämplig. Medeluppföljning var 14,4 ± 8,6 månader. Allvarliga procedur- eller devicerelaterade händelser förekom hos 8,7 procent av patienterna varav stroke totalt eller systemisk emboli förekom hos 2,3 procent per år, ischemisk stroke hos 1,7 procent per år och hemorragisk stroke hos 0,6 procent per år. Förekomst av ischemisk stroke var lägre än förväntat (7,3 procent per år) baserat på riskfaktorer.

I sex av de övriga observationsstudierna har man använt en annan device, kallat Amplatzer [3-8]. Patienterna bedömdes, trots förhöjd risk för tromboemboliska komplikationer, inte vara aktuella för warfarinbehandling på

grund av kontraindikationer eller kraftigt svängande INR-nivåer (INR = International normalized ratio). Efter implantation av device behandlades patienterna med klopidogrel 75 mg x 1 i 1–3 månader och ASA 80–325 mg x 1, vanligtvis livslångt men i Guérios studie 3–4 månader alternativt livslångt vid kranskärlssjukdom. $CHADS_2$-score uppskattades till 2,3–3 och CHA_2DS_2VASc till 4,3–4,4 i de granskade studierna. Risken för blödningar totalt är beskrivet från 8,7 procent per år varav allvarliga 1,9–5,8 procent. Man har dock inte definierat allvarliga blödningar. Uppföljningstiden skiljer sig åt mellan studierna från två månader till 20,5 månader i Urenas publikation från 2013. Det finns även andra typer av device för stängning av förmaksörat bland annat PLAATO som inte finns på marknaden för tillfället varför en granskning av denna device inte är medtaget i den här analysen.

Saknas någon information i studierna?

Det saknas en kontrollgrupp eller grupp med alternativ behandling. I studien ingick personer som bedömdes ha kontraindikation för warfarin men möjligen kan ha varit tillgängliga för behandling med NOAK. Information om läkemedelsintag inklusive trombocythämmare saknas. Information om komplikationer vid olika centra beroende på antal implanterade device och erfarenhet saknas. Komplikationerna kan vara person- och centerberoende.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Friberg, L, Rosenqvist, M, Lip, GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. Eur Heart J. 2012; 33(12):1500-10.
2. Reddy, VY, Mobius-Winkler, S, Miller, MA, Neuzil, P, Schuler, G, Wiebe, J, et al. Left atrial appendage closure with the Watchman device in patients with a contraindication for oral anticoagulation: the ASAP study (ASA Plavix Feasibility Study With Watchman Left Atrial Appendage Closure Technology). J Am Coll Cardiol. 2013; 61(25):2551-6.
3. Freixa, X, Abualsaud, A, Chan, J, Nosair, M, Tzikas, A, Garceau, P, et al. Left atrial appendage occlusion: initial experience with the Amplatzer Amulet. Int J Cardiol. 2014; 174(3):492-6.
4. Guerios, EE, Schmid, M, Gloekler, S, Khattab, AA, Wenaweser, PM, Windecker, S, et al. Left atrial appendage closure with the Amplatzer cardiac plug in patients with atrial fibrillation. Arq Bras Cardiol. 2012; 98(6):528-36.
5. Kefer, J, Vermeersch, P, Budts, W, Depotter, T, Aminian, A, Benit, E, et al. Transcatheter left atrial appendage closure for stroke prevention in atrial fibrillation with Amplatzer cardiac plug: the Belgian Registry. Acta Cardiol. 2013; 68(6):551-8.
6. Lam, YY, Yip, GW, Yu, CM, Chan, WW, Cheng, BC, Yan, BP, et al. Left atrial appendage closure with AMPLATZER cardiac plug for stroke

prevention in atrial fibrillation: initial Asia-Pacific experience. Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions. 2012; 79(5):794-800.
7. Urena, M, Rodes-Cabau, J, Freixa, X, Saw, J, Webb, JG, Freeman, M, et al. Percutaneous left atrial appendage closure with the AMPLATZER cardiac plug device in patients with nonvalvular atrial fibrillation and contraindications to anticoagulation therapy. J Am Coll Cardiol. 2013; 62(2):96-102.
8. Wiebe, J, Bertog, S, Franke, J, Wettstein, O, Lehn, K, Hofmann, I, et al. Safety of percutaneous left atrial appendage closure with the Amplatzer cardiac plug in patients with atrial fibrillation and contraindications to anticoagulation. Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions. 2014; 83(5):796-802.

Rad: C19.01
Tillstånd: Inför elkonvertering av persisterande förmaksflimmer
Åtgärd: Nya orala antikoagulantia (direkta trombinhämmare och faktor Xa-hämmare)

Rekommendation

1	**2**	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad. Inför elkonvertering av persisterande förmaksflimmer bör alla få antikoagulation. Effekten är likvärdig med den av vitamin K-antagonister på viktiga effektmått.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Förmaksflimmer innebär snabb, oregelbunden aktivering av hjärtats förmak under mer än 30 sekunder som leder till oregelbunden hjärtrytm. Paroxysmalt förmaksflimmer definieras som återkommande (mer än en) episoder som går över spontant inom en vecka och oftast inom 24 timmar. Persisterande förmaksflimmer innebär att flimret inte går över spontant inom en vecka utan slår om till sinusrytm först efter elektrisk eller farmakologisk konvertering. Kroniskt eller permanent förmaksflimmer innebär att flimret är bestående.

För patienter där warfarinbehandling påbörjas inför elektiv elkonvertering eftersträvas att patienten under 3-4 veckor haft ett terapeutiskt av INR (International normalized ratio) på 2-3 [1]. I klinisk praktik har det dock visat sig att denna tid ofta blir avsevärt längre [2].

Den aktuella åtgärden är profylaktisk behandling med non-vitamin K orala antikoagulantia (NOAK, det vill säga dabigatran, rivaroxaban, apixaban och

edoxaban) jämfört med vitamin K-antagonister (warfarin) för att skydda mot stroke eller systemisk embolism. Risken att drabbas av stroke eller systemisk embolism är som störst under första veckan efter genomförd elkonvertering [3].

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Inför elkonvertering av persisterande förmaksflimmer ger NOAK (direkta trombinhämmare och faktor Xa-hämmare)

- en likvärdig risk för död jämfört med warfarin (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- en likvärdig risk för stroke eller systemisk embolism jämfört med warfarin (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- en likvärdig risk för allvarlig blödning jämfört med warfarin (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

Vilka studier ingår i granskningen?

En översyn av dessa riktlinjer genomfördes våren 2018, då nya studier tillkom. Förutom tre tidigare publicerade post-hoc analyser av patienter som konverterades [4-6] har tillkommit en ytterligare post-hoc analys av ENGAGE AF [7] samt två randomiserade studier [8, 9] som ingår i granskningen. I post-hoc analyser studerades konverterade patienter som ingick i RE-LY-studien (Randomised Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) [10, 11], i ROCKET AF-studien (Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation) [12], i ARISTOTLE-studien (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) [13] respektive i ENGAGE AF-48 [7]. Dessutom beskrivs separat den fallkontrollstudie från år 1969 som ligger till grund för dagens praxis [3]. Dessa patienter som elkonverterades, behandlades antingen med antikoagulantia (AK) eller hade inte någon sådan behandling [3]. De två randomiserade studierna X-VERT ((eXplore the efficacy and safety of once-daily oral rivaroxaban for the prevention of cardiovascular events in patients with nonvalvular aTrial fibrillation scheduled for cardioversion) [8] och ENSURE-AF (Edoxaban versus enoxaban-warfarin in patients undergoing cardioversion of atrial fibrillation) [9] beskrivs separat.

De fyra post-hoc analyserna av randomiserade studierna och de två randomiserade studierna finns sammanfattade i en metaanalys.

RELY: I en post-hoc analys [6] studerades patienter som ingick i RE-LY-studien och som elkonverterades. Elkonvertering på randomiserade patienter i RE-LY-studien var tillåtet till skillnad från planerad förmaksflimmerkirurgi. Totalt utfördes 1 983 elkonverteringar på 1 270 patienter som var jämnt fördelade mellan behandlingsgrupperna dabigatran 110 mg x 2, 150 mg x 2 och warfarin. Transesofagal ekokardiografi utfördes inom dessa behandlingsgrupper på 25,5 procent, 24,1 procent och 13,3 procent av elkonverteringspatienterna varvid man fann tecken på tromber i vänster förmak hos 1,8 procent, 1,2 procent och 1,1 procent av dessa.

Stroke och systemisk embolism inom 30 dagar efter utförd elkonvertering sågs hos fyra patienter (0,60 procent) behandlade med warfarin jämfört med

fem patienter (0,77 procent) i 110 mg dabigatran x 2-gruppen (relativ risk 1,28, 95-procentigt konfidensintervall 0,35–4,76, p = 0,71) och två patienter (0,40 procent) i 150 mg dabigatran x 2-gruppen (relativ risk 0,49, 95-procentigt konfidensintervall 0,09–2,69, p = 0,40). Allvarlig blödning sågs hos 0,6 procent av warfarinbehandlade, hos 1,7 procent av dabigatran 110 mg x 2-behandlade (p = 0,06) och hos 0,6 procent avdabigatran 150 mg x 2-behandlade (p = 0,99).

ROCKET-AF: I en post-hoc analys studerades patienter som ingick i ROCKET AF-studien [5] och som under pågående studie konverterades med el eller farmakologisk behandling, eller behandlades med förmaksablation. Planerad elkonvertering utgjorde kontraindikation i ROCKET AF-studien. 181 elkonverteringar utfördes på 143 personer, 194 farmakologiska konverteringar utfördes på 142 personer och 85 förmaksablationer på 79 personer [5].

Död (av alla orsaker) inom 30 dagar efter utförd konvertering (elkonvertering, farmakologisk konvertering eller förmaksablation) sågs hos tre patienter (1,88 procent) i rivaroxabangruppen jämfört med sex patienter (3,73 procent) i warfaringruppen.

Stroke och systemisk embolism sågs hos tre patienter (1,88 procent) i rivaroxabangruppen jämfört med tre patienter (1,86 procent) i warfaringruppen. Allvarlig blödning samt kliniskt relevant blödning sågs hos 30 patienter (18,75 procent) i rivaroxabangruppen jämfört med 21 patienter (13,04 procent) i warfaringruppen.

Data mellan grupperna uppges vara utan skillnader; inga statistiska skillnader eller spridningsmått finns dock angivna.

ARISTOTLE: I en post-hoc analys studerades patienter som ingick i ARISTOTLE [4] och som under pågående studie elkonverterades. Planerad elkonvertering utgjorde kontraindikation i ARISTOTLE-studien, 743 elkonverteringar utfördes på 540 personer.

Död (av alla orsaker) inom 30 dagar efter utförd elkonvertering sågs i hos två patienter (0,6 procent) i apixabangruppen jämfört med två patienter (0,5 procent) i warfaringruppen.

Inga fall med stroke och systemisk embolism sågs hos någon av de elkonverterade vare sig i apixaban- eller i warfaringruppen.

Allvarlig blödning sågs hos en patient (0,3 procent) i apixabangruppen jämfört med en patient (0,2 procent) i warfaringruppen. Data mellan grupperna uppges vara utan skillnader; inga statistiska skillnader eller spridningsmått finns dock angivna.

X-VERT [8] är en multicenter, prospektiv, randomiserad öppen behandling fas IIIb studie av 1 504 hemodynamiskt stabila patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer planerade för elektiv konvertering tidigt (inom 1-5 dagar) eller senare (efter 3-8 veckor). Patienterna randomiserades 2:1 till rivaroxaban 20 mg x 1 eller warfarin (INR 2-3).

Primärt utfallsmått var kombinerat stroke, TIA, perifer embolism och kardiovaskulär död. En likvärdig andel patienter drabbades av primärt utfallsmått i rivaroxabangruppen (5 av 978 patienter; 0,51 procent) och i warfaringruppen (5 av 492 patienter; 1,02 procent; risk ratio 0,50; 95 procent konfidensintervall 0,15-1,73).

Allvarlig blödning sågs hos 6 av 988 patienter (0,61 procent) behandlade med rivaroxaban och 4 av 499 patienter (0,80 procent) behandlade med warfarin (relativ risk 0,76; 95 procent konfidensintervall 0,21-2,67).

Tiden till elkonvertering var kortare hos rivaroxaban-behandlade (medel 22, 95 procent konfidensintervall 21-26 dagar) än i warfarin-gruppen (medel 30; 95 procent konfidensintervall 23-42 dagar).

ENSURE-AF [9] är en multicenter, prospektive öppen-behandling med blindad evaluering fas IIIb-studie av 2199 patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer som genomgick elektiv elkonvertering. Patienterna randomiserades 1:1 till edoxaban 60 mg x 1 eller enoxaparin-warfarin (INR 2-3).

Primärt utfallsmått var kombinerat stroke, perifer embolism, hjärtinfarkt och kardiovaskulär död. En likvärdig andel drabbades av primärt utfallsmått i edoxabangruppen (5 av 1 095 personer, <0,1 procent) och enoxaparin-warfarin-gruppen (11 av 1104 personer, 1 procent), oddskvot 0,46 (95 procents konfidensintervall 0,12-1,43).

Allvarlig blödning sågs hos 3 av 1067 personer (<1 procent) i edoxangruppen och hos 5 av 1082 personer (<1%) i enoxaparin-warfarin-gruppen (oddskvot 0,61, 95 procent konfidensintervall 0,09-3,13). Tiden till elkonvertering var likvärdig mellan behandlingsgrupperna.

Saknas någon information i studierna?

Tid i terapeutiskt intervall finns ej angivet i X-VERT studien hos personer som behandlades med warfarin. I ENSURE-AF finns endast kardiovaskulär död rapporterad medan död oavsett orsak saknas.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Singer, DE, Albers, GW, Dalen, JE, Fang, MC, Go, AS, Halperin, JL, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest. 2008; 133(6 Suppl):546s-92s.
2. Ryman, J, Frick, M, Frykman, V, Rosenqvist, M. Duration of warfarin sodium therapy prior to electrical cardioversion of atrial fibrillation. Journal of internal medicine. 2003; 253(1):76-80.
3. Bjerkelund, CJ, Orning, OM. The efficacy of anticoagulant therapy in preventing embolism related to D.C. electrical conversion of atrial fibrillation. Am J Cardiol. 1969; 23(2):208-16.
4. Flaker, G, Lopes, RD, Al-Khatib, SM, Hermosillo, AG, Hohnloser, SH, Tinga, B, et al. Efficacy and safety of apixaban in patients after cardioversion for atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation). J Am Coll Cardiol. 2014; 63(11):1082-7.
5. Piccini, JP, Stevens, SR, Lokhnygina, Y, Patel, MR, Halperin, JL, Singer, DE, et al. Outcomes after cardioversion and atrial fibrillation ablation in patients treated with rivaroxaban and warfarin in the ROCKET AF trial. J Am Coll Cardiol. 2013; 61(19):1998-2006.
6. Nagarakanti, R, Ezekowitz, MD, Oldgren, J, Yang, S, Chernick, M, Aikens, TH, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. Circulation. 2011; 123(2):131-6.
7. Plitt, A, Ezekowitz, MD, De Caterina, R, Nordio, F, Peterson, N, Giugliano, RP. Cardioversion of Atrial Fibrillation in ENGAGE AF-TIMI 48. Clinical cardiology. 2016; 39(6):345-6.
8. Cappato, R, Ezekowitz, MD, Klein, AL, Camm, AJ, Ma, CS, Le Heuzey, JY, et al. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. European heart journal. 2014; 35(47):3346-55.
9. Goette, A, Merino, JL, Ezekowitz, MD, Zamoryakhin, D, Melino, M, Jin, J, et al. Edoxaban versus enoxaparin-warfarin in patients undergoing cardioversion of atrial fibrillation (ENSURE-AF): a randomised, open-label, phase 3b trial. Lancet (London, England). 2016; 388(10055):1995-2003.
10. Connolly, SJ, Ezekowitz, MD, Yusuf, S, Reilly, PA, Wallentin, L. Newly identified events in the RE-LY trial. N Engl J Med. 2010; 363(19):1875-6.
11. Connolly, SJ, Ezekowitz, MD, Yusuf, S, Eikelboom, J, Oldgren, J, Parekh, A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009; 361(12):1139-51.
12. Rivaroxaban-once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism

Trial in Atrial Fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study. Am Heart J. 2010; 159(3):340-7 e1.
13. Granger, CB, Alexander, JH, McMurray, JJ, Lopes, RD, Hylek, EM, Hanna, M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011; 365(11):981-92.
14. Renda, G, Ricci, F, De Caterina, R. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants for Cardioversion in Atrial Fibrillation: An Updated Meta-analysis. The American journal of medicine. 2017; 130(4):457-61.

Versionshistorik

År	**Ändring avser**
2018	Kunskapsunderlaget i aktuell rekommendation har uppdaterats.

Rad: C19.02
Tillstånd: Inför elkonvertering av persisterande förmaksflimmer
Åtgärd: Vitamin K-antagonister

Rekommendation

1	2	**3**	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad. Inför elkonvertering av persisterande förmaksflimmer bör alla få antikoagulation. Effekten är likvärdig med den av nya orala antikoagulantia (NOAK) på viktiga effektmått. Behandlingen fordrar regelbunden monitorering. I klinisk praktik har det visat sig att tiden till fullgod antikoagulation blir längre när vitamin K-antagonist används jämfört med NOAK.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Förmaksflimmer innebär snabb, oregelbunden aktivering av hjärtats förmak under mer än 30 sekunder som leder till oregelbunden hjärtrytm. Paroxysmalt förmaksflimmer definieras som återkommande (mer än en) episoder som går över spontant inom en vecka och oftast inom 24 timmar. Persisterande förmaksflimmer innebär att flimret inte går över spontant inom en vecka utan slår om till sinusrytm först efter elektrisk eller farmakologisk konvertering. Kroniskt eller permanent förmaksflimmer innebär att flimret är bestående.

För patienter där warfarin påbörjas inför elektiv elkonvertering eftersträvas att patienten under 3-4 veckor haft ett terapeutiskt INR (International normalized ratio) på 2-3 [1]). I klinisk praktik har det dock visat sig att denna tid ofta blir avsevärt längre [2].

Den aktuella åtgärden är profylaktisk behandling med vitamin K-antagonister jämfört med nya orala antikoagulantia (NOAK), det vill säga dabigatran, rivaroxaban och apixaban för att skydda mot stroke eller systemisk embolism. Risken att drabbas av stroke eller systemisk embolism är som störst under första veckan efter genomförd elkonvertering [3].

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Inför elkonvertering av persisterande förmaksflimmer ger vitamin K-antagonister

- en likvärdig risk för död jämfört med NOAK (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- en likvärdig risk för stroke eller systemisk embolism jämfört med NOAK (måttligt starkt vetenskapligt underlag)

- en likvärdig risk för allvarlig blödning jämfört med NOAK (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

Vilka studier ingår i granskningen?

En översyn av dessa riktlinjer genomfördes våren 2018, då nya studier tillkom. Förutom tre tidigare publicerade post-hoc analyser av patienter som konverterades [4-6] har tillkommit en ytterligare post-hoc analys av ENGAGE AF [7] samt två randomiserade studier [8, 9] som ingår i granskningen. I post-hoc analyser studerades konverterade patienter som ingick i RE-LY-studien (Randomised Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) [10, 11], i ROCKET AF-studien (Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation) [12], i ARISTOTLE-studien (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) [13] respektive i ENGAGE AF-48 [14]. Dessutom beskrivs separat den fallkontrollstudie från år 1969 som ligger till grund för dagens praxis [3]. Dessa patienter som elkonverterades, behandlades antingen med antikoagulantia (AK) eller hade inte någon sådan behandling [3]. De två randomiserade studierna X-VERT ((eXplore the efficacy and safety of once-daily oral rivaroxaban for the prevention of caRdiovascular events in patients with nonvalvular aTrial fibrillation scheduled for cardioversion) [8] och ENSURE-AF (Edoxaban versus enoxaban-warfarin in patients undergoing cardioversion of atrial fibrillation) [9] beskrivs separat.

De fyra post-hoc analyserna av randomiserade studierna och de två randomiserade studierna finns sammanfattade i en metaanalys.

I en post hoc-analys [6] studerades patienter som ingick i RE-LY-studien och som elkonverterades. Elkonvertering var tillåtet på randomiserade patienter i RE-LY-studien till skillnad från planerad förmaksflimmerkirurgi. Totalt utfördes 1 983 elkonverteringar på 1 270 patienter som var jämnt fördelade mellan behandlingsgrupperna dabigatran 110 mg x 2, 150 mg x 2 och warfarin. Transesofagal ekokardiografi utfördes inom dessa behandlings-grupper på 25,5 procent, 24,1 procent och 13,3 procent av elkonverterings-patienterna varvid man fann tecken på tromber i vänster förmak hos 1,8 procent, 1,2 procent och 1,1 procent av dessa.

Stroke och systemisk embolism inom 30 dagar efter utförd elkonvertering sågs hos fyra patienter (0,60 procent) behandlade med warfarin jämfört med fem patienter (0,77 procent) i 110 mg dabigatran x 2-gruppen (relativ risk 1,28, 95-procentigt konfidensintervall 0,35–4,76, p = 0,71) och två patienter (0,40 procent) i 150 mg dabigatran x 2-gruppen (relativ risk 0,49, 95-procentigt konfidensintervall 0,09–2,69, p = 0,40). Allvarlig blödning sågs hos 0,6 procent i gruppen warfarinbehandlade, 1,7 procent i gruppen behandlad med dabigatran 110 mg x 2 (p = 0,06) och 0,6 procent i gruppen behandlad med dabigatran 150 mg x 2 (p = 0,99).

I en post hoc-analys studerades patienter som ingick i ROCKET AF [5] och som under pågående studie konverterades med el eller farmakologisk behandling eller behandlades med förmaksablation. Planerad elkonvertering utgjorde kontraindikation i ROCKET AF-studien. 181 elkonverteringar utfördes på 143 personer, 194 farmakologiska konverteringar utfördes på 142 personer och 85 förmaksablationer på 79 personer [5].

Död, av alla orsaker, inom 30 dagar efter utförd konvertering (elkonvertering, farmakologisk konvertering eller förmaksablation) sågs hos tre patienter (1,88 procent) i rivaroxabangruppen jämfört med sex patienter (3,73 procent) i warfaringruppen.

Stroke och systemisk embolism sågs hos tre patienter (1,88 procent) i rivaroxabangruppen jämfört med tre patienter (1,86 procent) i warfaringruppen. Allvarlig blödning samt kliniskt relevant blödning sågs hos 30 patienter (18,75 procent) i rivaroxabangruppen jämfört med 21 patienter (13,04 procent) i warfaringruppen.

Data mellan grupperna uppges vara utan skillnader; inga statistiska skillnader eller spridningsmått finns dock angivna.

I en post hoc-analys studerades patienter som ingick i ARISTOTLE [4] och som under pågående studie elkonverterades. Planerad elkonvertering utgjorde kontraindikation i ARISTOTLE-studien. 743 elkonverteringar utfördes på 540 personer.

Död, av alla orsaker, inom 30 dagar efter utförd elkonvertering sågs hos två patienter (0,6 procent) i apixabangruppen jämfört med två patienter (0,5 procent) i warfaringruppen.

Inga fall med stroke och systemisk embolism sågs hos någon av de elkonverterade vare sig i apixaban- eller i warfaringruppen.

Allvarlig blödning sågs hos en person (0,3 procent) i apixabangruppen jämfört med en person (0,2 procent) i warfaringruppen. Data mellan grupperna uppges vara utan skillnader; inga statistiska skillnader eller spridningsmått finns dock angivna.

I en fallkontrollstudie [3] som jämförde vitamin K-antagonister med ingen behandling ingick 437, till Rikshospitalet i Oslo, konsekutivt remitterade patienter, med planerad elkonvertering av förmaksflimmer. Medelåldern var drygt 50 år. Patienterna fick antigen fortsätta med redan insatt långtidsbehandling av vitamin K-antagonister (Apekumarol eller Phenindione, n = 228) alternativt fick fortsätta utan någon antikoagulationsbehandling (kontroll, n = 209). Av de inkluderade personerna hade 396 (91 procent) känt förmaksflimmer > 1 månad och 136 (31 procent) hade haft sitt förmaksflimmer > 5 år. I gruppen som fick antikoagulationsbehandling (AK-gruppen) hade 99 (43 procent) mitralklaffstenos. Motsvarande siffra i kontrollgruppen var 38 (18 procent). Tidigare systemisk emboli eller stroke hade 67 personer (29 procent) i AK-gruppen och 15 personer (7 procent) i kontrollgruppen haft.

572 elkonverteringar utfördes på de 437 patienterna varav 348 (80 procent) konverterades till sinusrytm. Stroke eller systemisk embolism sågs hos 2 patienter (0,8 procent) behandlade med AK respektive 11 patienter (5,3 procent) utan behandling. De 13 emboliska händelserna (5 cerebrala och 8 systemiska) inträffade i regel dag 1–6 efter elkonverteringen.

X-VeRT [8] är en multicenter, prospektiv, randomiserad öppen behandling fas IIIb studie av 1504 hemodynamiskt stabila patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer planerade för elektiv konvertering tidigt (inom 1-5 dagar) eller senare (efter 3-8 veckor). Patienterna randomiserades 2:1 till rivaroxaban 20 mg x 1 eller warfarin (INR 2-3).

Primärt utfallsmått var kombinerat stroke, TIA, perifer embolism och kardiovaskulär död. En likvärdig andel patienter drabbades av primärt utfallsmått i rivaroxabangruppen (5 av 978 patienter; 0,51 procent) och i warfaringruppen (5 av 492 patienter; 1,02 procent; risk ratio 0,50; 95 procent konfidensintervall 0,15-1,73).

Allvarlig blödning sågs hos 6 av 988 patienter (0,61 procent) behandlade med rivaroxaban och 4 av 499 patienter (0,80 procent) behandlade med warfarin (relativ risk 0,76; 95 procent konfidensintervall 0,21-2,67).

Tiden till elkonvertering var kortare hos rivaroxaban-behandlade (medel 22, 95 konfidensintervall 21-26 dagar) än i warfarin-gruppen (medel 30; 95 procent konfidensintervall 23-42 dagar).

ENSURE-AF [9] är en multicenter, prospektive öppen-behandling med blindad evaluering fas IIIb-studie av 2199 patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer som genomgick elektiv elkonvertering. Patienterna randomiserades 1:1 till edoxaban 60 mg x 1 eller enoxaparin-warfarin (INR 2-3).

Primärt utfallsmått var kombinerat stroke, perifer embolism, hjärtinfarkt och kardiovaskulär död. En likvärdig andel drabbades av primärt utfallsmått i edoxabangruppen (5 av 1095 personer, <0,1 procent) och enoxaparin-warfarin-gruppen (11 av 1104 personer, 1 procent), oddskvot 0,46 (95 procents konfidensintervall 0,12-1,43).

Allvarlig blödning sågs hos 3 av 1067 personer (<1 procent) i edoxangruppen och hos 5 av 1082 personer (<1 procent) i enoxaparin-warfarin-gruppen (oddskvot 0,61, 95 procent konfidensintervall 0,09-3,13).

Tiden till elkonvertering var likvärdig mellan behandlingsgrupperna.

Saknas någon information i studierna?

Tid i terapeutiskt intervall finns ej angivet i X-Vert studien hos personer som behandlades med warfarin. I ENSURE-AF finns endast kardiovaskulär död rapporterad medan död oavsett orsak saknas.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Ryman, J, Frick, M, Frykman, V, Rosenqvist, M. Duration of warfarin sodium therapy prior to electrical cardioversion of atrial fibrillation. Journal of internal medicine. 2003; 253(1):76-80.
2. Singer, DE, Albers, GW, Dalen, JE, Fang, MC, Go, AS, Halperin, JL, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest. 2008; 133(6 Suppl):546S-92S.
3. Bjerkelund, CJ, Orning, OM. The efficacy of anticoagulant therapy in preventing embolism related to D.C. electrical conversion of atrial fibrillation. Am J Cardiol. 1969; 23(2):208-16.

4. Flaker, G, Lopes, RD, Al-Khatib, SM, Hermosillo, AG, Hohnloser, SH, Tinga, B, et al. Efficacy and safety of apixaban in patients after cardioversion for atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation). J Am Coll Cardiol. 2014; 63(11):1082-7.
5. Piccini, JP, Stevens, SR, Lokhnygina, Y, Patel, MR, Halperin, JL, Singer, DE, et al. Outcomes after cardioversion and atrial fibrillation ablation in patients treated with rivaroxaban and warfarin in the ROCKET AF trial. J Am Coll Cardiol. 2013; 61(19):1998-2006.
6. Nagarakanti, R, Ezekowitz, MD, Oldgren, J, Yang, S, Chernick, M, Aikens, TH, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. Circulation. 2011; 123(2):131-6.
7. Plitt, A, Ezekowitz, MD, De Caterina, R, Nordio, F, Peterson, N, Giugliano, RP. Cardioversion of Atrial Fibrillation in ENGAGE AF-TIMI 48. Clinical cardiology. 2016; 39(6):345-6.
8. Cappato, R, Ezekowitz, MD, Klein, AL, Camm, AJ, Ma, CS, Le Heuzey, JY, et al. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. European heart journal. 2014; 35(47):3346-55.
9. Goette, A, Merino, JL, Ezekowitz, MD, Zamoryakhin, D, Melino, M, Jin, J, et al. Edoxaban versus enoxaparin-warfarin in patients undergoing cardioversion of atrial fibrillation (ENSURE-AF): a randomised, open-label, phase 3b trial. Lancet (London, England). 2016; 388(10055):1995-2003.
10. Connolly, SJ, Ezekowitz, MD, Yusuf, S, Reilly, PA, Wallentin, L. Newly identified events in the RE-LY trial. N Engl J Med. 2010; 363(19):1875-6.
11. Connolly, SJ, Ezekowitz, MD, Yusuf, S, Eikelboom, J, Oldgren, J, Parekh, A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009; 361(12):1139-51.
12. Rivaroxaban-once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study. Am Heart J. 2010; 159(3):340-7 e1.
13. Granger, CB, Alexander, JH, McMurray, JJ, Lopes, RD, Hylek, EM, Hanna, M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011; 365(11):981-92.
14. Giugliano, RP, Ruff, CT, Braunwald, E, Murphy, SA, Wiviott, SD, Halperin, JL, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. The New England journal of medicine. 2013; 369(22):2093-104.
15. Renda, G, Ricci, F, De Caterina, R. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants for Cardioversion in Atrial Fibrillation: An Updated Meta-analysis. The American journal of medicine. 2017; 130(4):457-61.

Versionshistorik

År	Ändring avser
2018	Kunskapsunderlag och prioritering i aktuell rekommendation har uppdaterats.

Rad: C20.01
Tillstånd: Symtomgivande förmaksflimmer hos person som ska genomgå annat hjärtkirurgiskt ingrepp
Åtgärd: Peroperativ intervention mot flimmer i kombination med annan hjärtkirurgi

Rekommendation

1	2	3	4	**5**	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor svårighetsgrad. Åtgärden har effekt på sinusrytm men inte på mortalitet.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Patienter med symtomgivande förmaksflimmer som ska genomgå öppen hjärtkirurgi för ett annat tillstånd som till exempel kranskärlssjukdom eller klaffsjukdom kan vara aktuella för en peroperativ åtgärd mot förmaksflimret. Denna behandling utgörs av vänstersidig eller biatrial ablation med hjälp av radiofrekvensenergi eller cryoenergi för att skapa en labyrint för rytmimpulserna att löpa i och därigenom förhindra uppkomsten av förmaksflimmer.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid symtomgivande förmaksflimmer hos person som ska genomgå annat hjärtkirurgiskt ingrepp ger peroperativ intervention mot flimmer i kombination med annan hjärtkirurgi

- en ökad sannolikhet med 25–36 procent avseende förekomst av sinusrytm efter ett år jämfört med enbart hjärtkirurgi (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- ingen skillnad i mortalitet efter ett år jämfört med enbart hjärtkirurgi (begränsat vetenskapligt underlag).

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av peroperativ intervention mot flimmer i kombination med annan hjärtkirurgi på livskvalitet vid symtomgivande förmaksflimmer hos person som ska genomgå annat hjärtkirurgiskt ingrepp.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden förlänger operationstiden i samband med hjärtkirurgi.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår fem studier, varav tre är systematiska översikter [1-3] och två är randomiserade kontrollerade studier [4, 5]. Slutsatserna baseras på 595 personer för förekomst av sinusrytm efter ett år, 224 personer för mortalitet och 49 personer för livskvalitet. Dessa personer ingick i de randomiserade kontrollerade studierna.

Patienter som är planerade att genomgå öppen hjärtkirurgi, antingen kranskärlskirurgi eller klaffkirurgi eller eventuellt en kombination av dessa kartläggs angående förekomsten av förmaksflimmer. Vad gäller durationen av förmaksflimret så varierar den avsevärt. Kontrollgruppen i dessa studier är patienter med förmaksflimmer som genomgår den planerade hjärtoperationen utan tillägg av peroperativ intervention av förmaksflimmer. Interventionsgruppen genomgår som tillägg till planerad hjärtoperation någon form av kirurgisk ablation. Detta kan röra sig om en epi- eller endokardiell ablation av vänster förmak eller en biatrial ablation. Energikällan kan vara radiofrekvens eller cryoenergi. På grund av den stora heterogeniciteten av energikällor, ablationslinjer och durationen av flimret är litteraturen inom området inte alltid helt entydig.

Saknas någon information i studierna?

Det saknas större randomiserade studier med inriktning på livskvalitet. Överhuvudtaget saknas större randomiserade studier med längre uppföljning vad gäller alla effektmått.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Basu, S, Nagendran, M, Maruthappu, M. How effective is bipolar radiofrequency ablation for atrial fibrillation during concomitant cardiac surgery? Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2012; 15(4):741-8.
2. Camm, CF, Nagendran, M, Xiu, PY, Maruthappu, M. How effective is cryoablation for atrial fibrillation during concomitant cardiac surgery? Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2011; 13(4):410-4.
3. Chen, Y, Maruthappu, M, Nagendran, M. How effective is unipolar radiofrequency ablation for atrial fibrillation during concomitant cardiac surgery? Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2012; 14(6):843-7.
4. Budera, P, Straka, Z, Osmancik, P, Vanek, T, Jelinek, S, Hlavicka, J, et al. Comparison of cardiac surgery with left atrial surgical ablation vs. cardiac surgery without atrial ablation in patients with coronary and/or

valvular heart disease plus atrial fibrillation: final results of the PRAGUE-12 randomized multicentre study. Eur Heart J. 2012; 33(21):2644-52.
5. von Oppell, UO, Masani, N, O'Callaghan, P, Wheeler, R, Dimitrakakis, G, Schiffelers, S. Mitral valve surgery plus concomitant atrial fibrillation ablation is superior to mitral valve surgery alone with an intensive rhythm control strategy. Eur J Cardiothorac Surg. 2009; 35(4):641-50.

Rad: C21.01
Tillstånd: Symtomgivande ventrikulära takykardier utan annan hjärtsjukdom, trots läkemedelsbehandling eller när sådan ej tolereras
Åtgärd: Kateterablation

Rekommendation

1	2	3	**4**	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad. Effekten är god och alternativ behandling saknas.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

- Vid kammartakykardi utan underliggande hjärtsjukdom är kateterablation en effektiv och säker behandling (visst vetenskapligt underlag).

Hos ungefär 10 procent av patienterna med kammartakykardi kan ingen underliggande hjärtsjukdom påvisas, så kallad idiopatisk VT (ventrikulär takykardi). Majoriteten av de idoipatiska ventrikulära tackykardierna kommer från höger kammares utflödesområde (RVOT takykardi), medan en mindre andel kommer från vänster kammare. Prognosen för dessa patienter är god. Vid RVOT är det viktigt att utesluta att det handlar om arytmogen högerkammarkardiomyopati eftersom behandling och prognos är annorlunda vid detta tillstånd.

Ablation av RVOT-takykardi förutsätter att takykardin kan induceras vilket inte alltid är möjligt. Det saknas randomiserade studier av kateterablation vid idiopatisk VT. Det finns dock flera rapporterade serier där lyckandefrekvensen är 80–95 procent och komplikationsfrekvensen mindre än 1,0 procent [1-3].

Vilka studier ingår i granskningen?

En uppdaterad litteratursökning 2013-03-08 och 2013-04-09 identifierade en ny publikation [4]. Socialstyrelsens bedömning är dock att slutsatserna är oförändrade. Den nya litteraturen är tillagd i referenslistan.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Tsai, CF, Chen, SA, Tai, CT, Chiang, CE, Lee, SH, Wen, ZC, et al. Idiopathic monomorphic ventricular tachycardia: clinical outcome, electrophysiologic characteristics and long-term results of catheter ablation. Int J Cardiol. 1997; 62(2):143-50.
2. Rodriguez, LM, Smeets, JL, Timmermans, C, Wellens, HJ. Predictors for successful ablation of right- and left-sided idiopathic ventricular tachycardia. Am J Cardiol. 1997; 79(3):309-14.
3. Chinushi, M, Aizawa, Y, Takahashi, K, Kitazawa, H, Shibata, A. Radiofrequency catheter ablation for idiopathic right ventricular tachycardia with special reference to morphological variation and long-term outcome. Heart. 1997; 78(3):255-61.
4. Konstantinidou, M, Koektuerk, B, Wissner, E, Schmidt, B, Zerm, T, Ouyang, F, et al. Catheter ablation of right ventricular outflow tract tachycardia: a simplified remote-controlled approach. Europace. 2011; 13(5):696-700.

Rad: C22.01
Tillstånd: Upprepade ventrikulära takykardier eller ICD-tillslag, trots adekvat läkemedelsbehandling hos person med strukturell hjärtsjukdom
Åtgärd: Kateterablation

Rekommendation

1	**2**	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad. Alternativa behandlingar saknas. Det är osannolikt att randomiserade studier kommer att göras på denna frågeställning.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Ventrikulär takykardi innebär att hjärtats elektriska aktivering utgår från någon av kamrarna och är förhöjd (> 100 slag/minut). Tillståndet medför en

asynkron och hemodynamiskt ogynnsam sammandragning av hjärtats kammare. Ventrikulära takykardier förekommer framför allt hos personer med underliggande strukturell hjärtsjukdom, till exempel ischemisk kardiomyopati, och medför betydande sjuklighet och dödlighet.

Ablationsbehandling innebär att man med hjälp av en kateter som förs in i hjärtat riktar radiofrekvensenergi mot de delar av hjärtats vävnad där rytmrubbningarna uppstår. Ablationsbehandling ges i detta fall till personer med upprepade ventrikulära takykardier eller ICD-tillslag trots adekvat läkemedelsbehandling inklusive antiarytmikaterapi.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av kateterablation vid upprepade ventrikulära takykardier eller ICD-tillslag, trots adekvat läkemedelsbehandling hos person med strukturell hjärtsjukdom.

Det vetenskapliga underlaget utgörs endasst av icke-kontrollerade studier och rapporter från enskilda ablationscentra. På basen av dessa studier och rapporter har olika organisationer (se nedan) tagit konsensusbeslut avseende aktuell åtgärd.

European Heart Rhythm Association rekommenderar kateterablation vid ihållande monomorfa ventrikulära takykardier som återkommer trots antiarytmisk läkemedelsbehandling hos personer med strukturell hjärtsjukdom (tidigare hjärtinfarkt, dilaterad kardiomyopati, arytmogen högerkammarkardiomyopati) [1].

American Heart Association skriver att kateterablation är indicerat som tilläggsbehandling för vissa personer. Det gäller personer som drabbas av multipla chockterapier som har orsakats av ihållande ventrikulära takykardier, som inte kan avhjälpas med omprogrammering av ICD eller ändrad läkemedelsbehandling [2].

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

I genomförda studier rapporteras komplikationer vilka innefattar död (cirka 1 procent), stroke/TIA (transitorisk ischemisk attack) (cirka 1 procent), blödning eller annan vätskeansamling i hjärtsäcken (cirka 1 procent), komplett AV-block (cirka 1,6 procent).

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Aliot, EM, Stevenson, WG, Almendral-Garrote, JM, Bogun, F, Calkins, CH, Delacretaz, E, et al. EHRA/HRS Expert Consensus on Catheter Ablation of Ventricular Arrhythmias: developed in a partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA), a Registered Branch of the European Society of Cardiology (ESC), and the Heart Rhythm

Society (HRS); in collaboration with the American College of Cardiology (ACC) and the American Heart Association (AHA). Europace. 2009; 11(6):771-817.
2. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death—Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death): Developed in Collaboration With the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. Circulation. 2006; 114(10):1088-132.

Rad: C23.01
Tillstånd: Ventrikulära takykardier, strukturell hjärtsjukdom
Åtgärd: Kateterablation

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	**7**	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad men det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av åtgärden på dödlighet och alternativa behandlingar finns.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Ventrikulär takykardi innebär att hjärtats elektriska aktivering utgår från någon av kamrarna och är förhöjd (> 100 slag/min). Tillståndet medför en asynkron och hemodynamiskt ogynnsam sammandragning av hjärtats kammare. Ventrikulär takykardi förekommer framför allt hos patienter med underliggande strukturell hjärtsjukdom, till exempel ischemisk kardiomyopati, och medför betydande sjuklighet och dödlighet.

Ablationsbehandling innebär att man med hjälp av kateter, som förs in i hjärtat, riktar radiofrekvensenergi mot de delar av hjärtats vävnad där rytmrubbningarna uppstår. Ablationsbehandling ges i detta fall med syfte att förhindra återfall i ventrikulär takykardi och därigenom smärtsamma terapier från den implanterbara defibrillatorn (ICD) samt möjligen för att minska risken för plötslig död.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid ventrikulär takykardi hos personer med strukturell hjärtsjukdom ger kateterablation

- en absolut effekt på 20 procentenheter samt en relativ riskreduktion på 38 procent (95-procentigt konfidensintervall 0,51–0,76) för återfall i ventrikulär takykardi under en uppföljningstid på upp till två år jämfört med medicinsk behandling (begränsat vetenskapligt underlag).

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av kateterablations på dödlighet för denna patientgrupp.

Effekten av kateterablation är kliniskt relevant eftersom den reducerar antalet ventrikulära takykardier samt smärtsamma ICD-terapier. Ventrikulär takykardi hos denna patientgrupp är ett livshotande tillstånd. De studier som har granskats och värderats vid denna genomgång är dock inte tillräckligt stora för att ge svar på om kateterablation hos dessa patienter kan minska dödlighet. Uppföljningstiden i studierna är också begränsad till två år.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

I två av studierna som ingår i den systematiska översikten rapporteras inga komplikationsdata i ablationsgruppen. Poolade data från de tre återstående studierna rapporterar en komplikationsfrekvens på 6,3 procent. Dessa komplikationer innefattar död (1 procent), stroke/TIA (transitorisk ischemisk attack) (1 procent), blödning eller annan vätskeansamling i hjärtsäcken (1 procent), komplett AV-block (1,6 procent) [1].

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en systematisk översikt innefattande fyra randomiserade kontrollerade studier samt en observationell icke-randomiserad studie. Slutsatserna baseras på data från 457 personer för återfall i ventrikulär takykardi och 313 personer för dödlighet.

Saknas någon information i studierna?

För kateterablation vid ventrikulär takykardi saknas information om påverkan på livskvalitet.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Mallidi, J, Nadkarni, GN, Berger, RD, Calkins, H, Nazarian, S. Meta-analysis of catheter ablation as an adjunct to medical therapy for treatment of ventricular tachycardia in patients with structural heart disease. Heart Rhythm. 2011; 8(4):503-10.

Rad: C24.01
Tillstånd: Frekventa, symtomgivande monofokala ventrikulära extraslag utan strukturell hjärtsjukdom, trots läkemedelsbehandling
Åtgärd: Kateterablation

Rekommendation

1	2	3	4	5	**6**	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad. Behandlingstekniken har utvecklats och effekten är god. Alternativ behandling saknas.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

- För patienter med symtomgivande ventrikulära extraslag (VES) från höger kammares utflödesområde, och som inte svarat på läkemedelsbehandling, är kateterablation en effektiv och säker behandling (visst vetenskapligt underlag).

Omhändertagandet av patienter med symtomgivande VES är ett vanligt förekommande problem i klinisk praxis. Majoriteten av dessa har ingen underliggande hjärtsjukdom och prognosen är därmed gynnsam. En del patienter har dock svåra symtom i form av palpitationer, dyspné och allmänpåverkan. Om inte läkemeddelsbehandling fungerar tillfredställande eller inte kan accepteras av patienten kan ablation bli aktuell. Den vanligaste lokalisationen är höger kammares utflödestrakt men vänstersidiga fokus förekommer också.

Det finns inga randomiserade studier som jämför läkemedelsbehandling med ablation. Däremot finns flera rapporterade serier där patienter med riklig förekomst av VES (fler än 10 000 per dygn), och som inte svarat på läkemedelsbehandling, genomgått ablation [1-4]. Livskvaliteten förbättrades efter ablation liksom vänsterkammarfunktionen. Andelen biverkningar vid behandlingen är cirka 3 procent.

Vilka studier ingår i granskningen?

En uppdaterad litteratursökning 2013-03-08 och 2013-04-09 identifierade fem nya publikationer [5-9]. Socialstyrelsens bedömning är dock att slutsatserna är oförändrade. Den nya litteraturen är tillagd i referenslistan.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Huang, CX, Liang, JJ, Yang, B, Jiang, H, Tang, QZ, Liu, XJ, et al. Quality of life and cost for patients with premature ventricular contractions by radiofrequency catheter ablation. Pacing and clinical electrophysiology : PACE. 2006; 29(4):343-50.
2. Seidl, K, Schumacher, B, Hauer, B, Jung, W, Drogemuller, A, Senges, J, et al. Radiofrequency catheter ablation of frequent monomorphic ventricular ectopic activity. J Cardiovasc Electrophysiol. 1999; 10(7):924-34.
3. Sekiguchi, Y, Aonuma, K, Yamauchi, Y, Obayashi, T, Niwa, A, Hachiya, H, et al. Chronic hemodynamic effects after radiofrequency catheter ablation of frequent monomorphic ventricular premature beats. J Cardiovasc Electrophysiol. 2005; 16(10):1057-63.
4. Yarlagadda, RK, Iwai, S, Stein, KM, Markowitz, SM, Shah, BK, Cheung, JW, et al. Reversal of cardiomyopathy in patients with repetitive monomorphic ventricular ectopy originating from the right ventricular outflow tract. Circulation. 2005; 112(8):1092-7.
5. Darrieux, FC, Scanavacca, MI, Hachul, DT, Melo, SL, D'Avilla, AB, Gruppi, CJ, et al. Radiofrequency catheter ablation of premature ventricular contractions originating in the right ventricular outflow tract. Arq Bras Cardiol. 2007; 88(3):265-72.
6. Lelakowski, J, Dreher, A, Majewski, J, Bednarek, J. Effects of catheter ablation of idiopathic ventricular ectopic beats on left ventricular function and exercise capacity. Kardiol Pol. 2009; 67(8):847-55.
7. Lu, F, Benditt, DG, Yu, J, Graf, B. Effects of catheter ablation of "asymptomatic" frequent ventricular premature complexes in patients with reduced (<48%) left ventricular ejection fraction. Am J Cardiol. 2012; 110(6):852-6.
8. Stec, S, Sikorska, A, Zaborska, B, Krynski, T, Szymot, J, Kulakowski, P. Benign symptomatic premature ventricular complexes: short- and long-term efficacy of antiarrhythmic drugs and radiofrequency ablation. Kardiol Pol. 2012; 70(4):351-8.
9. Wijnmaalen, AP, Delgado, V, Schalij, MJ, van Huls van Taxis, CF, Holman, ER, Bax, JJ, et al. Beneficial effects of catheter ablation on left ventricular and right ventricular function in patients with frequent premature ventricular contractions and preserved ejection fraction. Heart. 2010; 96(16):1275-80.

Rad: C25.01
Tillstånd: Hjärtstopp eller svimning orsakat av kammararytmi
Åtgärd: ICD

Rekommendation

1	**2**	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad. Effekten är god. Kostnaden är måttlig per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår jämfört med läkemedelsbehandling.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

- För patienter med ventrikulär takykardi eller kammarflimmer (VT/VF) och hjärtstopp eller svimning med eller utan nedsatt vänsterkammarfunktion ger behandling med implanterbar defibrillator (ICD) signifikant bättre prognos jämfört med antiarytmisk medicinering (evidensstyrka 1).

Målgruppen för sekundärpreventiv ICD-behandling är i huvudsak patienter med livshotande kammararytmier i förening med nedsatt funktion av vänster kammare, eller svimning eller hjärtstopp.

Patienter med god funktion i vänster kammare, och hos vilka läkemedelsbehandling av kammararytmier visat sig ineffektiv, är ytterligare en patientgrupp som är aktuell för ICD. I Sverige uppskattas det att cirka 350–400 patienter per år från denna grupp skulle kunna utgöra målgrupp för ICD-behandling, det vill säga 3,9–4,4 per 100 000 invånare.

Det finns tre prospektiva, randomiserade multicenterstudier där ICD jämförts med läkemedelsbehandling. Studierna har omfattat sammanlagt 1 956 patienter som överlevt hjärtstillestånd eller som haft kammararytmier i förening med svimning eller nedsatt vänsterkammarfunktion [1-3]. En metaanalys av dessa studier visade att bland de patienter som behandlats med ICD minskade den absoluta dödligheten från 12,3 till 8,8 procent. Det motsvarar en relativ riskreduktion på 28 procent ($p < 0,001$) [4]. Detta innebar att 29 patienter behövde behandlas med ICD för att undvika ett dödsfall.

Vilka studier ingår i granskningen?

Socialstyrelsens bedömning 2015 är att slutsatserna från 2008 kvarstår och att det därför inte finns behov av ny litteratursökning.

Hälsoekonomisk bedömning

Vid hjärtstopp eller svimning orsakat av kammararytmi genererar behandling med ICD en måttlig kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår jämfört med läkemedelsbehandling (god hälsoekonomisk evidens) [5].

Referenser

1. Kuck, KH, Cappato, R, Siebels, J, Ruppel, R. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest : the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). Circulation. 2000; 102(7):748-54.
2. Connolly, SJ, Gent, M, Roberts, RS, Dorian, P, Roy, D, Sheldon, RS, et al. Canadian implantable defibrillator study (CIDS) : a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. Circulation. 2000; 101(11):1297-302.
3. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. N Engl J Med. 1997; 337(22):1576-83.
4. Connolly, SJ, Hallstrom, AP, Cappato, R, Schron, EB, Kuck, KH, Zipes, DP, et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg . Canadian Implantable Defibrillator Study. Eur Heart J. 2000; 21(24):2071-8.
5. Den implanterbara defibrillatorn - En hälsoekonomisk analys. TLV:s diarienummer 3888/2012. Centrum för utvärdering av medicinsk teknologi Linköpings Universitet. Linköping. 2013.

Rad: C26.01
Tillstånd: Ejektionsfraktion ≤ 35 procent, mer än 40 dagar efter hjärtinfarkt, trots adekvat läkemedelsbehandling
Åtgärd: Primärprofylaktisk ICD

Rekommendation

1	**2**	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad. Effekten är god. Kostnaden är måttlig per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår jämfört med läkemedelsbehandling.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

- Vid uttalat nedsatt vänsterkammarfunktion uppmätt efter de första 40 dagarna efter en genomgången hjärtinfarkt ger primärprofylaktisk behandling med implanterbar defibrillator (ICD) signifikant förbättrad överlevnad (evidensstyrka 1).

Det finns fyra randomiserade kontrollerade studier om ICD-behandling av patienter med uttalat nedsatt vänsterkammarfunktion efter en hjärtinfarkt [1-4]. I den största studien, MADIT II, inkluderades 1 232 patienter med hjärtinfarkt mer än 30 dagar tidigare och en ejektionsfraktion (EF) på mindre än 30 procent [3]. 742 patienter randomiserades till ICD-behandling medan de övriga 490 patienterna behandlades konventionellt. Båda grupperna var adekvat läkemedelsbehandlade. Efter en genomsnittlig uppföljningstid på tjugo månader var mortaliteten 14 procent i ICD-gruppen och 20 procent i den konventionellt behandlade gruppen ($p < 0,016$). Liknande behandlingseffekter uppnåddes i de båda andra studierna, MADIT I och MUSTT [2, 4].

ICD-behandling i ett tidigt skede efter en hjärtinfarkt studerades i DINAMIT-studien [1]. I denna inkluderades 674 patienter 6–40 dagar efter en hjärtinfarkt (EF på mindre än 35 procent). Efter en genomsnittlig uppföljningstid på 30 månader hade 19 procent av patienterna i ICD-gruppen och 17 procent i kontrollgruppen avlidit (ej statistiskt signifikant).

Vilka studier ingår i granskningen?

Socialstyrelsens bedömning 2015 är att slutsatserna från 2008 kvarstår och att det därför inte finns behov av ny litteratursökning.

Hälsoekonomisk bedömning

Vid tillståndet genererar behandling med ICD en måttlig kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår jämfört med läkemedelsbehandling (god hälsoekonomisk evidens) [5].

Referenser

1. Hohnloser, SH, Kuck, KH, Dorian, P, Roberts, RS, Hampton, JR, Hatala, R, et al. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. N Engl J Med. 2004; 351(24):2481-8.
2. Moss, AJ, Hall, WJ, Cannom, DS, Daubert, JP, Higgins, SL, Klein, H, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. N Engl J Med. 1996; 335(26):1933-40.
3. Moss, AJ, Zareba, W, Hall, WJ, Klein, H, Wilber, DJ, Cannom, DS, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. N Engl J Med. 2002; 346(12):877-83.

4. Buxton, AE, Lee, KL, Fisher, JD, Josephson, ME, Prystowsky, EN, Hafley, G. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. N Engl J Med. 1999; 341(25):1882-90.
5. Den implanterbara defibrillatorn - En hälsoekonomisk analys. TLV:s diarienummer 3888/2012. Centrum för utvärdering av medicinsk teknologi Linköpings Universitet. Linköping. 2013.

Rad: C26.02
Tillstånd: Hjärtsvikt oavsett ischemisk eller icke-ischemisk genes, NYHA II-III och ejektionsfraktion ≤ 35 procent
Åtgärd: Primärprofylaktisk ICD

Rekommendation

1	**2**	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad. Åtgärden minskar risken för förtida död.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

- Behandling med implanterbar defibrillator (ICD) av patienter med hjärtsvikt (NYHA II–III, NYHA = New York Heart Association) och en ejektionsfraktion på 35 procent eller lägre innebär en mortalitetsreduktion som är oberoende av genesen till den nedsatta vänsterkammarfunktionen (evidensstyrka 1).

Det finns två metaanalyser av ICD-behandling när det gäller indikationen hjärtsvikt. Den ena analysen inkluderade patienter med både ischemisk och icke-ischemisk hjärtsjukdom [1]. Man fann 8 procents absolut och 25 procents relativ mortalitetsvinst av ICD-behandling jämfört med adekvat läkemedelsbehandling ($p < 0,003$). I den andra studien analyserades endast effekten av ICD-behandling i patientgruppen med icke-ischemisk hjärtsjukdom [2]. Totalt ingick 1 854 patienter från fem primärpreventiva studier [3-7]. Man fann 31 procents relativ mortalitetsvinst i ICD-gruppen jämfört med i kontrollgruppen ($p < 0,002$).

Vilka studier ingår i granskningen?

En uppdaterad litteratursökning gjordes 2015-05-19. Socialstyrelsens bedömning är dock att slutsatserna är oförändrade. Den nya litteraturen är tillagd i referenslistan [8, 9].

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Nanthakumar, K, Epstein, AE, Kay, GN, Plumb, VJ, Lee, DS. Prophylactic implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a pooled analysis of 10 primary prevention trials. J Am Coll Cardiol. 2004; 44(11):2166-72.
2. Desai, AS, Fang, JC, Maisel, WH, Baughman, KL. Implantable defibrillators for the prevention of mortality in patients with nonischemic cardiomyopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA. 2004; 292(23):2874-9.
3. Bansch, D, Antz, M, Boczor, S, Volkmer, M, Tebbenjohanns, J, Seidl, K, et al. Primary prevention of sudden cardiac death in idiopathic dilated cardiomyopathy: the Cardiomyopathy Trial (CAT). Circulation. 2002; 105(12):1453-8.
4. Bardy, GH, Lee, KL, Mark, DB, Poole, JE, Packer, DL, Boineau, R, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. N Engl J Med. 2005; 352(3):225-37.
5. Bristow, MR, Saxon, LA, Boehmer, J, Krueger, S, Kass, DA, De Marco, T, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. N Engl J Med. 2004; 350(21):2140-50.
6. Kadish, A, Dyer, A, Daubert, JP, Quigg, R, Estes, NA, Anderson, KP, et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. N Engl J Med. 2004; 350(21):2151-8.
7. Strickberger, SA, Hummel, JD, Bartlett, TG, Frumin, HI, Schuger, CD, Beau, SL, et al. Amiodarone versus implantable cardioverter-defibrillator:randomized trial in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic nonsustained ventricular tachycardia--AMIOVIRT. J Am Coll Cardiol. 2003; 41(10):1707-12.
8. Betts, TR, Sadarmin, PP, Tomlinson, DR, Rajappan, K, Wong, KC, de Bono, JP, et al. Absolute risk reduction in total mortality with implantable cardioverter defibrillators: analysis of primary and secondary prevention trial data to aid risk/benefit analysis. Europace. 2013; 15(6):813-9.
9. Theuns, DA, Smith, T, Hunink, MG, Bardy, GH, Jordaens, L. Effectiveness of prophylactic implantation of cardioverter-defibrillators without cardiac resynchronization therapy in patients with ischaemic or non-ischaemic heart disease: a systematic review and meta-analysis. Europace. 2010; 12(11):1564-70.

Rad: C27.01
Tillstånd: Symtomgivande sinusknutedysfunktion och episoder av förmaksflimmer
Åtgärd: Pacemaker med enbart kammarstimulering (VVI-R)

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Det finns alternativa metoder (AV-synkron stimulering) som ger bättre resultat.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Den vanligaste orsaken till pacemakerbehandling är sjuk sinusknuta (gäller för 50 procent av fallen). Arytmiformen innefattar sinusbradykardi, sinusarrest, oförmåga att öka hjärtfrekvensen vid arbete (kronotrop inkompetens) och attacker av snabb supraventrikulär rytm, oftast förmaksflimmer. Sjuk sinusknuta ger ringa till uttalade symtom, såsom svimning, yrselattacker, andfåddhet, bröstsmärtor och hjärtklappning. De besvär som orsakas av långsam hjärtrytm förbättras av pacemakerbehandling. I det svenska och danska pacemakerregistret har nyimplantationer av pacemaker på grund av sjuk sinusknuta en årlig incidens på 0,026 procent [1, 2].

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

- Risken för att utveckla förmaksflimmer är lägre vid AV-synkron stimulering (AAI-R/DDD-R-pacing) än vid enbart kammarstimulering (VVI-R-pacing) (evidensstyrka 1).

Vid sjuk sinusknuta föredras AV-synkron stimulering (AAI-R eller DDD-R) framför enbart kammarstimulering (VVI-R) för att behålla AV-synkroni, förutsatt att det inte samtidigt finns ett höggradigt AV-block eller skänkelblock. Det vetenskapliga stödet för detta har tagits fram på senare tid genom två stora randomiserade kontrollerade studier [3, 4] och två metaanalyser där hälften av patientmaterialet utgjorts av patienter med sjuk sinusknuta [5, 6].

En stor randomiserad kontrollerad studie (MOST) omfattade 2 010 patienter med två års uppföljningstid. Resultaten visade att AV-synkron stimulering (AAI-R eller DDD-R) gav signifikant mindre förmaksflimmer (hazard ratio 0,79, 95-procentigt konfidentintervall 0,66–0,94, $p = 0,008$) och hjärtsviktsinsjuknande ($p < 0,001$) jämfört med enbart kammarstimulering (VVI-

R-pacing) och signifikant mindre utveckling av pacemakersyndrom (som utvecklades hos 16 procent i VVI-R-gruppen vid ett års uppföljning) [3]. Livskvaliteten var signifikant bättre vid AAI-R/DDD-R-pacing jämfört med VVI-R-pacing avseende 6 av 8 dimensioner i SF-36 [3].

I en senare metaanalys [5] med uppföljning av 35 000 patientår och 7 231 patienter var risken för förmaksflimmer signifikant lägre med AAI-R/DDD-R-pacing (hazard ratio 0,80, 95-procentigt konfidensintervall 0,72–0,89, p = 0,00003) jämfört med VVI-R-pacing. Det fanns även en marginellt minskad risk för stroke (hazard ratio 0,81, 95-procentigt konsidensintervall 0,67–0,99, p = 0,035). I denna metaanalys saknades dock ett statistiskt signifikant samband mellan förmaksflimmer och stroke, varför orsakssambandet förblir oklart. Dock fanns inte heller någon skillnad i mortalitet (hazard ratio 0,95, 95-procentigt konfidensintervall 0,87–1,03, p = 0,19) eller hjärtsviktsinsjuknande (hazard ratio 0,89, 95-procentigt konfidensintervall 0,77–1,03, p = 0,15) mellan stimuleringssätten. Det ingick för få patienter som fått förmaksstimulering (AAI-R-pacing) i analysen (n = 282) för att det ska kunna gå att dra några slutsatser om resultaten av ren förmaksstimulering.

En annan studie talar för att kammarstimulering (DDD-R-pacing) vid sjuk sinusknuta kan bidra till utvecklingen av vänsterkammardysfunktion jämfört med AAI-R-pacing [7]. Hos 177 patienter gav DDD-R-pacing ökad vänsterförmaksdiameter jämfört med baseline (39 + 6 jämfört med 43 + 8, p < 0,001) medan den förblev oförändrad efter 2,9 år hos de patienter som fått AAI-R-pacing (39 + 8 jämfört med 41 + 7, NS). Vänsterkammarens förkortningsfraktion minskade signifikant i DDD-R-gruppen (0,39 jämfört med 0,36 procent, p < 0,01).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Komplikationsrisken vid AAI-R eller DDD-R-pacing är 6,2–9,0 procent [2, 4]. De vanligaste komplikationerna är elektrodislokation, elektrodfraktur och pneumothorax och pacing and sensing-problem.

Vilka studier ingår i granskningen?

Socialstyrelsens bedömning 2015 är att slutsatserna från 2008 kvarstår och att det därför inte finns behov av ny litteratursökning.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Svenska pacemaker och ICD registret [databas]. Sökning gjord 2006 från http://www.pacemakerregistret.se.
2. Moller, M, Arnsbo, P. Danish pacemaker and ICD statistics 2006, Hämtad 2014-09-29 från https://web.archive.org/web/20070711085044/http://www.pacemaker.dk/stat2006.pdf. 2006.

3. Lamas, GA, Lee, KL, Sweeney, MO, Silverman, R, Leon, A, Yee, R, et al. Ventricular pacing or dual-chamber pacing for sinus-node dysfunction. N Engl J Med. 2002; 346(24):1854-62.
4. Connolly, SJ, Kerr, CR, Gent, M, Roberts, RS, Yusuf, S, Gillis, AM, et al. Effects of physiologic pacing versus ventricular pacing on the risk of stroke and death due to cardiovascular causes. Canadian Trial of Physiologic Pacing Investigators. N Engl J Med. 2000; 342(19):1385-91.
5. Healey, JS, Toff, WD, Lamas, GA, Andersen, HR, Thorpe, KE, Ellenbogen, KA, et al. Cardiovascular outcomes with atrial-based pacing compared with ventricular pacing: meta-analysis of randomized trials, using individual patient data. Circulation. 2006; 114(1):11-7.
6. Dretzke, J, Toff, WD, Lip, GY, Raftery, J, Fry-Smith, A, Taylor, R. Dual chamber versus single chamber ventricular pacemakers for sick sinus syndrome and atrioventricular block. Cochrane Database Syst Rev. 2004; (2):Cd003710.
7. Nielsen, JC, Kristensen, L, Andersen, HR, Mortensen, PT, Pedersen, OL, Pedersen, AK. A randomized comparison of atrial and dual-chamber pacing in 177 consecutive patients with sick sinus syndrome: echocardiographic and clinical outcome. J Am Coll Cardiol. 2003; 42(4):614-23.

Rad: C28.01
Tillstånd: Svimning vid bifascikulärt block utan strukturell hjärtsjukdom
Åtgärd: Pacemaker

Rekommendation

1	2	3	**4**	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad och åtgärden har effekt på symtomen.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Den vanligaste orsaken till svimning (synkope) hos patienter med bifascikulärt block är intermittent AV-block III. Det finns dock andra mekanismer som kan förorsaka synkope hos den här gruppen av patienter, såsom takykardier, sinus karotikussyndrom, neurogent medierad synkope samt ortostatisk hypotension. Patienter med bifascikulärt block och strukturell hjärtsjukdom löper en ökad risk för plötslig död och det är viktigt att överväga behandling med implanterbar defibrillator (ICD) hos dessa patienter.

I en studie med 323 patienter utan nedsatt hjärtfunktion men med bifascikulärt block och synkope fann man bradykardi hos 62 procent, framför allt AV-block som orsak till svimningen. Risken att utveckla AV-block ökar från 2 procent hos patienter med bifascikulärt block utan synkope till 17 procent hos patienter med synkope under 42 månaders uppföljning. Hos patienter med synkope, bifascikulärt block samt negativ elektrofysiologisk undersökning som erhöll en loop recorder fann man att cirka en tredjedel utvecklade AV-block under 19,2 ± 8,2 månaders uppföljning. Utredning med invasiv elektrofysiologisk utredning inför eventuell pacemakerbehandling är omdiskuterad på grund av låg sensitivitet och specificitet. Utredning med implanterbar loop recorder har föreslagits.

Patienter med synkope har nedsatt livskvalitet jämfört med normalbefolkningen. Synkope medför ökade sjukvårdskostnader både avseende utredningar i öppen och slutenvård samt risk för traumatisk skada vid synkope utan förkänning.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid svimning hos patienter med bifascikulärt block utan strukturell hjärtsjukdom ger pacemakerbehandling med DDD system och pacefrekvens ≥ 60 per minut

- en absolut riskreduktion med 19,1 procentenheter per två år på det kombinerade effektmåttet synkope, presynkope med dokumenterad kammarpace, symtomgivande AV-block eller ventrikeltakykardi jämfört med DDI pace 30 per minut (begränsat vetenskapligt underlag)
- en absolut riskreduktion med 19,9 procentenheter per två år på symtomgivande episod (synkope eller presynkope) oberoende av orsak jämfört med DDI pace 30 per minut (begränsat vetenskapligt underlag).

Effekten bedöms som kliniskt relevant men underlaget är litet. Endast en randomiserad studie med få deltagare finns.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Det saknas information i studierna om biverkningar eller komplikationer till såväl pacemakerbehandling som ingen aktiv behandling.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en studie [1] där slutsatserna baseras på 101 patienter. PRESS-studien är en multicenterstudie, prospektiv, randomiserad och singelblind, genomförd för att undersöka pacemakerbehandlingens roll i att minska symtom hos patienter med bifascikulärt block och synkope. Samtliga patienter erhöll en DDD-pacemaker där hälften av patienterna programmerades till DDD-frekvens ≥ 60, med ett AV-intervall ≥ 200 ms (DDD 60). I kontrollgruppen var programmeringen DDI 30 per minut (DDI 30) för att erhålla en

så låg andel pace som möjligt. Primärt effektmått var en kombination av synkope, presynkope kombinerat med dokumenterad kammarpace samt symtomgivande episoder associerat med intermittent eller permanent AV-block. Samtliga patienter hade genomgått undersökning med EKG, klinisk kemisk provtagning, Holter, TILT-test, sinus caroticus-massage samt elektrofysiologisk undersökning. Patienter med en ejektionsfraktion < 40 procent exkluderades. Patienterna följdes i två år med återbesök en månad efter pacemakerimplantationen och därefter var tredje månad.

Primärt utfallsmått utvärderades i en ”intention to treat-analys”. Om pacemakern omprogrammerades efter att det primära utfallsmåttet var uppfyllt registrerades symtom under den resterande uppföljningstiden. Det primära kombinerade effektmåttet visade en minskad risk vid DDD 60, n = 7 (13,5 procent) jämfört med DDI 30, n = 16 (32,6 procent), p = 0,042. Under studien utvecklade 14 patienter en klass I-indikation för pacemakerbehandling motsvarande 7,4 procent per år (vanligast var AV-block 5,38 procent).

Saknas någon information i studierna?

Information om mortalitet, livskvalitet, sjukhusvård, samt komplikationer till bägge behandlingsgrupperna saknas. Det saknas också jämförelse med en grupp patienter som inte överhuvudtaget behandlats med pacemaker.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Santini, M, Castro, A, Giada, F, Ricci, R, Inama, G, Gaggioli, G, et al. Prevention of syncope through permanent cardiac pacing in patients with bifascicular block and syncope of unexplained origin: the PRESS study. Circulation Arrhythmia and electrophysiology. 2013; 6(1):101-7.

Rad: C29.01
Tillstånd: Inte symtomgivande AV-block II, oavsett typ, hos ung vältränad person där blocket släpper vid ansträngning
Åtgärd: Pacemaker

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Tillståndet förekommer i en yngre normalbefolkning och har en liten eller ingen svårighetsgrad.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en liten svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

- AV-block II typ I förekommer i en yngre normalbefolkning (< 45 år) och kräver utöver initial utredning med vilo- och eventuellt arbets- och Holter-EKG ej särskild åtgärd eller uppföljning (visst vetenskapligt underlag).

Vid AV-block II typ I förlängs PQ-tiden successivt tills överledningen av en förmaksimpuls till kamrarna uteblir. Tillståndet är oftast intermittent och vanligt hos yngre individer eller idrottsmän. Det inträffar nattetid, det vill säga vid tidpunkter när vagala stimuli dominerar över sympatikotona. Blockeringen försvinner vid arbete eller efter tillförsel av atropin.

Intermittent AV-block II typ I är vanligt och har rapporterats förekomma i 2 procent av fallen [1]. Det är ovanligt att detta tillstånd övergår i AV-block II typ II eller AV-block III [1].

Vilka studier ingår i granskningen?

Socialstyrelsens bedömning 2015 är att slutsatserna från 2008 kvarstår och att det därför inte finns behov av ny litteratursökning.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Bexton, RS, Camm, AJ. Second degree atrioventricular block. Eur Heart J. 1984; 5 Suppl A:111-4.

Rad: C30.01
Tillstånd: Inte symtomgivande AV-block II typ I hos medelålders och äldre personer
Åtgärd: Pacemaker

Rekommendation

1	2	3	4	5	**6**	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en liten till måttlig svårighetsgrad. Det finns omfattande klinisk erfarenhet av åtgärden.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Vid AV-block II överleds inte alla förmakssignaler till kamrarna. AV-block II typ I bedöms ofta som en ofarlig hjärtrytmrubbning framför allt hos yngre och friska patienter. AV-block II hos äldre patienter är oavsett typ ofta förenat med samtidig hjärtsjukdom och långtidsprognosen hos äldre patienter med överledningsrubbningar har varit ofullständigt studerat och därmed svårbedömd. AV-block II typ I är intermittent, uppstår ofta i AV-noden och kan eventuellt övergå till mer höggradig AV-blockering, framför allt vid breda QRS-komplex. Med pacemakerbehandling kan man säkerställa att impulserna fortleds från förmaken till kammaren och därmed undvika potentiella symtom och effekter från bristande impulsöverledning.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en liten till måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av pacemaker vid inte symtomgivande AV-block II typ I hos medelålders och äldre personer.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Det saknas information i studierna om biverkningar eller komplikationer av pacemakerbehandling.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår totalt tre studier. I en retrospektiv kohortstudie från Coumbe och medarbetare[1] inkluderades 299 konsekutiva patienter med AV-block II typ 1 som var > 45 år. Totalt 141 patienter fick under 3,3 års (från 3 dagar till 19 år) uppföljningstid (median) behandling med pacemaker (n = 124) alternativt implanterbar defibrillator (ICD) (n = 17). En köns- och åldersmatchad kontrollgrupp med 299 patienter utsågs. Primärt utfallsmått var mortalitet. Medelåldern var 75 ± 9 år (45–94) vid inklusion. Mortaliteten var högre för patienter med AV-block. Av dessa dog 190 patienter, 64 procent, jämfört med 135 patienter, 45 procent, av de som hade normalt EKG (p < 0,0001). Patienterna som erhöll pacemaker eller ICD hade i högre utsträckning ischemisk hjärtsjukdom och hjärtsvikt. Trots större komorbiditet hade devicebehandlade patienter med multivariabel Cox regressionsanalys 46 procents minskad mortalitet (Hazardratio 0,54, 95-procentigt konfidensintervall 0,35–0,82, p = 0,004) jämfört med icke-devicebehandlade patienter med AV-block II typ I.

I en prospektiv studie [2] med 147 personer ≥ 20 år med AV-block II typ I, implanterades pacemaker hos 90 patienter på grund av symtom hos 74 och som profylax hos 16 patienter. Uppföljningstiden var fem år. Primärt utfallsmått var död. Ingen patient yngre än 45 år avled under studietiden. Femårsöverlevnaden hos icke-pacemakerbehandlade patienter var sämre

jämfört med förväntad överlevnad i normalpopulationen, 53,5 procent (standard deviation (SD) 6,7) jämfört med 68,6 procent, p < 0,001. Patienter med AV-block II typ I som pacemakerbehandlats hade bättre överlevnad jämfört med icke-pacemakerbehandlade, 76,3 procent (SD 4,5) jämfört med 53,5 procent (SD 6,7) p = 0,0014.

I en tidigare prospektiv observationsstudie [3] med 214 patienter med AV-block II utgjordes patienterna av tre grupper, grupp I, typ I blockering, 77 patienter, grupp 2, typ II blockering, 86 patienter samt grupp 3, 2:1- eller 3:1-blockering, 51 patienter. Medelåldern var 72 år och något lägre i grupp 1 med 69 år jämfört med 74 och 75 år respektive i grupp 2 och 3. Patienter pacemakerbehandlades i motsvarande 43, 57 och 41 procent i de tre olika grupperna. Femårsöverlevnaden för pacemakerbehandlade patienter var 78 procent jämfört med 41 procent för icke-pacemakerbehandlade (p < 0,0001). I samtliga grupper hade pacemakerbehandling en positiv effekt på överlevnaden.

Studiekvaliten i de granskade studierna är bristande, data är oprecisa och överförbarheten till svenska förhållanden tveksam vilket sammantaget leder till att det vetenskapliga underlaget bedöms som otillräckligt.

Saknas någon information i studierna?

Beskrivningen av patienternas symtom är begränsad i studierna och det saknas information om effekten av behandlingens påverkan på symtom eller livskvalitet. Komplikationsrisker med pacemakerbehandling redovisas ej. Första studien är genomförd nästan uteslutande på män. Dödsorsaken saknas eller är otillräckligt beskrivet.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Coumbe, AG, Naksuk, N, Newell, MC, Somasundaram, PE, Benditt, DG, Adabag, S. Long-term follow-up of older patients with Mobitz type I second degree atrioventricular block. Heart. 2013; 99(5):334-8.
2. Shaw, DB, Gowers, JI, Kekwick, CA, New, KH, Whistance, AW. Is Mobitz type I atrioventricular block benign in adults? Heart. 2004; 90(2):169-74.
3. Shaw, DB, Kekwick, CA, Veale, D, Gowers, J, Whistance, T. Survival in second degree atrioventricular block. British heart journal. 1985; 53(6):587-93.

Rad: C31.01
Tillstånd: Inte symtomgivande AV-block II typ II hos medelålders och äldre personer
Åtgärd: Pacemaker

Rekommendation

1	2	3	**4**	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad. Det finns omfattande klinisk erfarenhet av åtgärden.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Vid AV-block II typ II överleds inte alla förmakssignaler till kamrarna, blockeringen uppstår vanligen nedanför AV-noden och är ofta associerat med breda QRS-komplex. Vid samtidigt förmaksflimmer bör man misstänka ett mer avancerat AV-block vid förlängda pauser > 5 sekunder. Patienter med AV-block II typ II kan vara asymtomatiska men symtom från bradykardier är ofta förekommande. Prognosen är försämrad eftersom progress till AV-block III är vanligt och kan komma plötsligt. AV-block II typ II med breda QRS-komplex är ofta associerat till diffus sjukdom i retledningssystemet. Med pacemakerbehandling kan man säkerställa att impulserna fortleds från förmaken till kammaren och därmed undvika potentiella symtom och effekter från bristande impulsöverledning.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av pacemaker vid inte symtomgivande AV-block II typ II hos medelålders och äldre personer.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Det saknas information i studierna om biverkningar eller komplikationer av pacemakerbehandling.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en prospektiv observationsstudie från 1985 [1]. Totalt 214 patienter med AV-block II delades in i tre grupper: grupp I, typ I blockering, 77 patienter; grupp 2, typ II blockering, 86 patienter; samt grupp 3, 2:1- eller 3:1-blockering med 51 patienter. Medelåldern var 72 år och något lägre i grupp 1 med 69 år jämfört med 74 och 75 år respektive i grupp 2 och 3. Patienterna pacemakerbehandlades i motsvarande 43, 57 och 41 procent i de tre olika grupperna. Femårsöverlevnaden för pacemakerbehandlade patienter var

78 procent jämfört med 41 procent för icke-pacemakerbehandlade ($p < 0,0001$). I samtliga grupper hade pacemakerbehandling en positiv effekt på överlevnaden.

Studiekvaliten i den granskade studien är bristande, data oprecisa och överförbarheten till svenska förhållanden tveksam, vilket leder till att det vetenskapliga underlaget bedöms som otillräckligt.

Saknas någon information i studierna?

Beskrivning av patienternas symtom är begränsad och det saknas information om effekten av behandlingens påverkan på symtom eller livskvalitet. Komplikationsrisker med pacemakerbehandling redovisas ej. Dödsorsaken saknas hos patienter som avlidit under studien.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Shaw, DB, Kekwick, CA, Veale, D, Gowers, J, Whistance, T. Survival in second degree atrioventricular block. British heart journal. 1985; 53(6):587-93.

Rad: C32.01
Tillstånd: AV-block III
Åtgärd: Pacemaker

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad. Ingen alternativ behandling finns.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

AV-block III kännetecknas av att förmak och kammare aktiveras oberoende av varandra vilket leder till låg puls, nedsatt kondition, andfåddhet, risk för svimning och plötslig död. Rytmrubbningen kan vara isolerad eller ett delfenomen i en underliggande hjärtsjukdom.

Obehandlat kroniskt AV-block III är förenat med 50 procents risk för död, oavsett symtom, inom ett år [1]. Pacemakerbehandling återställer den förväntade livslängden till strax under den i normalbefolkningen [2]. I det svenska och danska pacemakerregistret har nyimplantationer av pacemaker på grund

av höggradigt AV-block en incidens på 0,023 procent per år, räknat på ett befolkningsantal på 5 miljoner [3, 4]. Små icke-randomiserade studier visar tydligt att pacemakerbehandling förbättrar överlevnaden jämfört med exspektans [2, 5].

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid höggradigt AV-block ger AV-synkron stimulering (DDD-R-pacing) jämfört med enbart kammarstimulering (VVI-R-pacing)

- förbättrad livskvalitet (evidensstyrka 2)
- minskad risk för pacemakersyndrom (evidensstyrka 2)
- förbättrad arbetsförmåga
- ingen överlevnadsvinst.

Vid höggradigt AV-block har den rådande rutinen varit att välja AV-synkron stimulering (DDD-R-pacing) framför enbart kammarstimulering (VVI-R-pacing) för att behålla AV-synkroni och därmed förbättra hemdynamik, arbetsförmåga och livskvalitet. Metoden baseras på fynd från små studier.

På senare tid har en randomiserad kontrollerad studie (UKPACE) omfattande 2 021 patienter med uteslutande höggradigt AV-block genomförts. Medelåldern för patienterna var 80 år. Studien visar att DDD-R-pacing jämfört med VVI-R-pacing på äldre patienter (> 70 år) med höggradigt AV-block leder till identisk överlevnad vid 4,6 års uppföljning [6]. I medeltal var den årliga mortaliteten hög, nämligen 7,2 procent med VVI-R-pacing och 7,4 procent med DDD-R-pacing (hazard ratio 0,96, 95-procentigt konfidensintervall 0,83–1,11). Livskvalitet studerades inte i UKPACE.

I ytterligare en randomiserad kontrollerad studie omfattande 2 568 patienter följda under drygt sex år, av vilka hälften hade höggradigt AV-block (CTOPP), var kombinationsmåttet kardiovaskulär död eller stroke detsamma vid DDD-R- och VVI-R-pacing (5,5 procent jämfört med 6,1 procent motsvarande en relativ riskreduktion på 8,1 procent (95-procentigt konfidensintervall -6,5–20,7 procent, p = 0,26)) [7]. Studien visar dock att risken för att utveckla förmaksflimmer var signifikant högre hos pacemakerberoende patienter. Orsaken till detta tolkades vara ogynnsamma effekter på kamrarnas aktiveringsmönster orsakat av högerkammarpacing [8].

En Cochraneanalys omfattar 5 parallellgruppstudier och 26 randomiserade överkorsningsstudier med patienter med antingen sjuk sinusknuta eller höggradigt AV-block. I denna var livskvalitet och arbetsförmåga något högre (arbetsförmåga, standardiserad medelskillnad (SMD) -0,24, 95-procentigt konfidensintervall -0,03 till -0,45) och utvecklandet av pacemakersyndrom lägre (SMD -0,74, 95-procentigt konfidensintervall -0,95 till -0,52) för patienter som behandlats med DDD-R-pacing jämfört med VVI-R-pacing [9]. Samma analys talar också för att uppkomsten av förmaksflimmer är signifikant lägre med DDD-R-pacing jämfört med VVI-R-pacing (odds ratio 0,79, 95-procentigt konfidensintervall 0,68–0,93).

Sammanfattningsvis har nyttan av DDD-R-pacing för höggradigt AV-block överskattats när det gäller överlevnad. Möjligen kan detta förklaras av att nyttan med behållen AV-synkroni tas ut av de negativa effekterna orsakade av högerkammarpacing. Nyligen och i en annan patientpopulation har kammarpacing med en basfrekvens på 70 per minut visat sig ge en sämre ettårsöverlevnad än backup-pacing. Detta styrker vikten av att minimera högerkammarpacing när så är möjligt. Nya algoritmer i pacemakern samt nya stimuleringssätt kommer att göra detta möjligt.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

De vanligaste komplikationerna vid DDD-R-pacing är elektrodislokation, elektrodfraktur och pneumothorax, samt pacing- och sensingproblem.

Vilka studier ingår i granskningen?

Socialstyrelsens bedömning 2015 är att slutsatserna från 2008 kvarstår och att det därför inte finns behov av ny litteratursökning.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Johansson, BW. Longevity in complete heart block. Annals of the New York Academy of Sciences. 1969; 167(2):1031-7.
2. Johansson, BW. Complete heart block. A clinical, hemodynamic and pharmacological study in patients with and without an artificial pacemaker. Acta medica Scandinavica Supplementum. 1966; 451:1-127.
3. Moller, M, Arnsbo, P. Danish pacemaker and ICD statistics 2006, Hämtad 2014-09-29 från https://web.archive.org/web/20070711085044/http://www.pacemaker.dk/stat2006.pdf. 2006.
4. Svenska pacemaker och ICD registret [databas]. Sökning gjord 2006 från http://www.pacemakerregistret.se.
5. Edhag, O, Swahn, A. Prognosis of patients with complete heart block or arrhythmic syncope who were not treated with artificial pacemakers. A long-term follow-up study of 101 patients. Acta medica Scandinavica. 1976; 200(6):457-63.
6. Toff, WD, Camm, AJ, Skehan, JD. Single-chamber versus dual-chamber pacing for high-grade atrioventricular block. N Engl J Med. 2005; 353(2):145-55.
7. Kerr, CR, Connolly, SJ, Abdollah, H, Roberts, RS, Gent, M, Yusuf, S, et al. Canadian Trial of Physiological Pacing: Effects of physiological pacing during long-term follow-up. Circulation. 2004; 109(3):357-62.
8. Skanes, AC, Krahn, AD, Yee, R, Klein, GJ, Connolly, SJ, Kerr, CR, et al. Progression to chronic atrial fibrillation after pacing: the Canadian Trial of Physiologic Pacing. CTOPP Investigators. J Am Coll Cardiol. 2001; 38(1):167-72.
9. Dretzke, J, Toff, WD, Lip, GY, Raftery, J, Fry-Smith, A, Taylor, R. Dual chamber versus single chamber ventricular pacemakers for sick

sinus syndrome and atrioventricular block. Cochrane Database Syst Rev. 2004; (2):Cd003710.

Hjärtsvikt

Därför belyser vi området

Hjärtsvikt drabbar cirka 2 procent av befolkningen. Hos personer över 80 år är förekomsten cirka 10 procent. Långvarig svår hjärtsvikt påverkar även andra organ, till exempel hjärnans och skelettmuskulaturens funktioner påverkas med ökad trötthet, nedsatt livskvalitet och ibland förvirring som följd. Upprepat behov av sjukhusvård är vanligt.

Prognosen för hjärtsvikt är allvarlig men modern läkemedelsbehandling, behandling med sviktpacemaker och bättre poliklinisk uppföljning har förbättrat prognosen under senare år. Registeranalyser visar dock att många av dem som har hjärtsvikt inte får rekommenderad utredning och behandling.

För behandling av hjärtsvikt kan, utöver läkemedelsbehandling, till exempel olika typer av pacemaker, revaskularisering, inoperation av klaffprotes eller hjärttransplantation vara aktuellt. En viktig del av behandlingen vid hjärtsvikt är fysisk träning, men trots ett gott vetenskapligt underlag är fysisk träning som behandling vid hjärtsvikt i dag underutnyttjad.

Användningen av mineralkortikoidreceptorantagonister (MRA) vid hjärtsvikt med lägre svårighetgrad varierar över landet och bedöms vara underutnyttjad på vissa håll. Även användningen av synkroniseringspacemaker (CRT) varierar stort i landet och generellt är behandlingen underutnyttjad i Sverige.

Pulmonell hypertension innebär för högt blodtryck i lungornas blodkärl. Det kan ha olika bakomliggande orsaker, till exempel hjärtsjukdomar eller sjukdom i lungvävnaden. Det finns i dag stora regionala skillnader när det gäller diagnostik och behandling vid pulmonell hypertension.

Detta ingår i området

I området ingår diagnostik och behandling vid hjärtsvikt, till exempel behandling med fysisk träning eller mineralkortikoidreceptorantagonister. Läkemedelsbehandling vid pulmonell hypertension, vänsterkammarsvikt och sjukdom i lungvävnaden ingår också. Riktlinjerna beaktar dock inte behandling vid pulmonell hypertension som är orsakad av annat än vänsterkammarsvikt eller sjukdom i lungvävnaden. Vikten av samtal med patienter med en implanterbar defibrillator (ICD) om eventuell inaktivering av defibrillatorns chockfunktion vid livets slutskede ingår också i riktlinjerna.

Utgångspunkten för avgränsningen i riktlinjerna har varit tillstånd och åtgärder där det har funnits misstanke om praxisskillnader, där det har tillkommit ny kunskap, där det vetenskapliga stödet för åtgärden har varit oklart eller där åtgärderna innebär höga kostnader.

Tillstånd och åtgärder

Rad: D01.01

Tillstånd: Misstänkt hjärtsvikt

Åtgärd: Mätning av natriuretisk peptid inför ställningstagande till ekokardiografi

Rekommendation

1	2	**3**	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Mätning av natriuretisk peptid kan med hög säkerhet utesluta hjärtsvikt hos obehandlade personer och har stor klinisk relevans.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

- Vid obehandlad misstänkt hjärtsvikt kan natriuretiska peptider (BNP eller NT-proBNP) användas med god säkerhet för att utesluta hjärtsvikt (evidensstyrka 2).

En utvärdering baserad på systematisk litteratursökning och litteraturgenomgång är utförd [1]. Ett flertal studier har visat att BNP och NT-proBNP har ett högt negativt prediktivt värde (NPV), det vill säga förmåga att utesluta hjärtsvikt [2]. I en studie rapporterades ett NPV på 99 procent där NTpro-BNP-värdet var ålders- och könsstandardiserat [3]. Dessutom kunde man öka den diagnostiska träffsäkerheten med 21 procent med hjälp av BNP-bestämning i jämförelse med 8 procent i en kontrollgrupp utan BNP-bestämning [4]. Fortfarande kvarstår en del problem med att finna lämpliga beslutsgränser för patienter inom primärvården på grund av den stora variabiliteten, bland annat med hänsyn till kön och ålder, övriga kardiella tillstånd och pågående behandling.

En systematisk genomgång av 32 studier från primärvården visade att EKG, BNP eller NTproBNP var värdefulla metoder för att utesluta hjärtsvikt. Inget av testen eller deras kombination var överlägset något av de andra. Konklusionen blev att mer forskning är önskvärd i mer homogent representativa primärvårdsområden [5].

Vilka studier ingår i granskningen?

En uppdaterad litteratursökning 2013-10-01 identifierade nya publicerade studier [6-8]. Socialstyrelsens bedömning är dock att slutsatserna är oförändrade. Den nya litteraturen är tillagd i referenslistan.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. SBU. Natriuretiska peptider som hjälp vid diagnostik av hjärtsvikt; 2006. Report No.: 2006-05.
2. Cowie, MR, Struthers, AD, Wood, DA, Coats, AJ, Thompson, SG, Poole-Wilson, PA, et al. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. Lancet. 1997; 350(9088):1349-53.
3. McDonagh, TA, Holmer, S, Raymond, I, Luchner, A, Hildebrant, P, Dargie, HJ. NT-proBNP and the diagnosis of heart failure: a pooled analysis of three European epidemiological studies. European journal of heart failure. 2004; 6(3):269-73.
4. Wright, SP, Doughty, RN, Pearl, A, Gamble, GD, Whalley, GA, Walsh, HJ, et al. Plasma amino-terminal pro-brain natriuretic peptide and accuracy of heart-failure diagnosis in primary care: a randomized, controlled trial. J Am Coll Cardiol. 2003; 42(10):1793-800.
5. Davenport, C, Cheng, EY, Kwok, YT, Lai, AH, Wakabayashi, T, Hyde, C, et al. Assessing the diagnostic test accuracy of natriuretic peptides and ECG in the diagnosis of left ventricular systolic dysfunction: a systematic review and meta-analysis. The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners. 2006; 56(522):48-56.
6. Kelder, JC, Cowie, MR, McDonagh, TA, Hardman, SM, Grobbee, DE, Cost, B, et al. Quantifying the added value of BNP in suspected heart failure in general practice: an individual patient data meta-analysis. Heart. 2011; 97(12):959-63.
7. Gustafsson, F, Steensgaard-Hansen, F, Badskjaer, J, Poulsen, AH, Corell, P, Hildebrandt, P. Diagnostic and prognostic performance of N-terminal ProBNP in primary care patients with suspected heart failure. Journal of cardiac failure. 2005; 11(5 Suppl):S15-20.
8. Balion, C, Don-Wauchope, A, Hill, S, Santaguida, PL, Booth, R, Brown, JA, et al. Use of Natriuretic Peptide Measurement in the Management of Heart Failure, Comparative Effectiveness Reviews, No 126: Agency for Health Research and Quality (US); 2013

Rad: D02.01
Tillstånd: Hjärtsvikt och låg till intermediär sannolikhet för kranskärlssjukdom
Åtgärd: Belastningsekokardiografi, myokardscintigrafi, magnetisk resonanstomografi, positronemissionstomografi eller datortomografi

Rekommendation

1	2	3	**4**	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Tillståndet har en stor svårighetsgrad. Eftersom sannolikheten för underliggande kranskärlssjukdom är låg till intermediär bör i första hand icke-invasiva metoder användas.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

När en patient har diagnostiserats med hjärtsvikt och en systolisk vänsterkammardysfunktion är det viktigt att skilja på ischemiskt och icke-ischemiskt orsakad svikt. Detta dels för att prognosen är sämre vid en hjärtsvikt på basen av ischemisk hjärtsjukdom, dels för att sekundärpreventiv medicinering bör sättas in vid ischemisk genes. Om det finns viabelt (hibernerande) myocard är en revaskularisering att föredra framför medicinsk behandling eftersom det ger bättre överlevnad. Definitionsmässigt har man bedömt att en ischemiskt orsakad hjärtsvikt föreligger om patienten har haft en hjärtinfarkt eller angiografiskt har tecken på signifikant obstruktiv koronarsjukdom. Patienter utan signifikant koronarsjukdom eller lindrig sådan som inte förklarar graden av systolisk vänsterkammardysfunktion bedöms ha en icke-ischemisk svikt.

Huruvida en obstruktiv koronarsjukdom föreligger rent anatomiskt besvaras av kranskärlsröntgen. Emellertid är detta resurskrävande och också behäftat med viss komplikationsrisk. Därför vill man söka efter andra metoder, åtminstone när pre-test-sannolikheten är tämligen låg. Här har granskats studier där kranskärlsröntgen är referenstest och olika andra bildgivande undersökningsmodaliteter jämförs med den, avseende att detektera kranskärlssjukdom. Stora metaanalyser är gjorda vad gäller sådana jämförelser, som inte är inriktade specifikt på hjärtsviktspatienter utan på populationer där man vill diagnostisera kranskärlssjukdom. Några studier finns också där man specifikt undersökt dessa diagnosmetoders prestanda hos patienter med hjärtsvikt eller systolisk vänsterkammarfunktion.

De metoder som beskrivs är ekokardiografi med belastningsprovokation, med läkemedel eller fysiskt arbete, myokardscintigrafi (SPECT) med belastning med läkemedel eller fysiskt arbete, magnetisk resonanstomografi (MR)

med belastning och antingen perfusionsstudier eller studium av väggrörlighet, positronemissionstomografi (PET), datortomografi för kalciumscoring (EBCT) eller kranskärlsröntgen med datortomografi (MDCT).

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid hjärtsvikt och låg till intermediär sannolikhet för kranskärlssjukdom har

- bildgivande perfusionsundersökningar med ekokardiografi, och myokardscintigrafi, måttlig till god diagnostisk säkerhet jämfört med kranskärlsröntgen (begränsat vetenskapligt underlag)
- kranskärlsavbildande undersökning med datortomografi för kalciumgradering eller kranskärlsmorfologi hög diagnostisk säkerhet jämfört med kranskärlsröntgen (begränsat vetenskapligt underlag).

Vid låg till intermediär sannolikhet för kranskärlssjukdom generellt har

- bildgivande perfusionsundersökningar med ekokardiografi, myokardscintigrafi, MR, positronemissionstomografi måttlig till god diagnostisk säkerhet jämfört med kranskärlsröntgen (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- kranskärlsavbildande undersökning med datortomografi för kalciumgradering hög diagnostisk säkerhet jämfört med kranskärlsröntgen (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Referensmetoden kranskärlsröntgen som är en invasiv metod är behäftad med risker. För en allvarlig komplikation har risken angivits till 1–2 procent. Det är en av anledningarna till att man vill eftersträva att använda andra metoder speciellt i patientpopulationer där sannolikheten för kranskärlssjukdom inte är hög.

Imaging med farmakologisk belastning har olika biverkningar relaterade till de läkemedel som används.

Metoder som använder joniserande strålning ger en strålbelastning som kan vara jämförbar med den vid en kranskärlsröntgen. Om då kranskärlsröntgen blir aktuell som följd av fynden vid en annan undersökning, adderas strålbelastningen. Det bör vägas in med hänsyn till patient och sannolikhet för kranskärlssjukdom. För MR-undersökning finns också vissa kontraindikationer.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår sju metaanalyser [1-7] där olika bilddiagnostiska metoder jämförts med kranskärlsröntgen som referensmetod för att upptäcka kranskärlssjukdom i patientpopulationer som inte är specifikt bestående av hjärtsviktspatienter. Att trots det ta ställning till dessa data mot bakgrund av förväntad sannolikhet för koronarsjukdom i den population man är ute efter att värdera, ter sig ändå relevant med denna reservation.

Tre av dessa metaanalyser innehåller jämförelse av flera olika modaliteter, de fyra övriga behandlar en imagningmodalitet. Totalt ingår mer än 50 000 patienter i studierna.

År 2007 publicerade Heijenbrok-Kal [4] en metaanalys där man i sin tur gått igenom metaanalyser av den diagnostiska förmågan hos stressekokardiografi, SPECT och electron beam CT (EBCT) med kranskärlsröntgen som facit. Totalt ingick över 35 000 patienter i metaanalysen. ”Diagnostic performance” (uttryckt som diagnostisk odds ratio) skiljde inte för metoderna. EBCT och SPECT hade högre sensitivitet och lägre specificitet, medan stressekokardiografi hade förhållandevis något lägre sensitivitet och högre specificitet. Studien hade inte specifikt fokus på hjärtsviktspatienter, men ger ändå grundförutsättningarna för de studerade metodikerna.

Det fanns ett samband mellan diagnostisk säkerhet och publikationsår, så att tidigare publicerade studier, hade högre diagnostisk säkerhet för stresseko och SPECT. Om studier med maximalt hög sensitivitet som SPECT och EBCT är att föredra framför studier med hög specificitet beror på i vilken population och med vilken frågeställning man vill använda metoden. Är strävan att inte missa några patienter som har sjukdomen och att använda diagnostiken i en form av screeningförfarande kan test med hög sensitivitet vara att föredra och det skulle kunna sägas vara fallet för att hitta koronarsjukdom hos sviktpatienter, åtminstone i populationer där prevalensen av koronarsjukdom är låg. Man understryker också det faktum att referenstestet kranskärlsröntgen ger en anatomisk beskrivning av signifikanta koronarkärlförändringar medan metoder som SPECT och stresseko ger en funktionell information om perfusionsfördelning respektive regional kammarfunktion och detta behöver inte vara synonymt.

En metaanalys av diagnostisk styrka för tre olika icke-invasiva perfusionsmetoder, SPECT, MR och PET, publicerades av Jaarsma och medarbetare 2012 [3] innehållande studier mellan 1990–2010. Kranskärlsröntgen var referensmetod och 166 artiklar med totalt 17 901 patienter ingick, de flesta inom SPECT. Alla metoderna hade en hög sensitivitet, mellan 88 och 84 procent, specificiteten var lägst för SPECT och högst för PET. Diagnostisk odds ratio var lägst för SPECT och högst för PET. Skillnaden mellan PET och MR var inte statistiskt signifikant på patientbaserad jämförelse och vid koronarterritoriebaserad jämförelse var diagnostisk säkerhet lika för dessa två.

Ytterligare en metaanalys från 2012 [6] har jämfört olika stressperfusionsmetoder mot coronarangio. Metoderna man avsåg att inkludera var stress-MR, stresskontrastekokardiografi, stress-SPECT och stress-PET. Det fanns dock inga PET-studier som uppfyllde inklusionskriterierna. Diagnostisk odds ratio var högre för MR än för SPECT och eko, utan skillnad mellan SPECT och ekokardiografi. Sensitivitet och specificitet för MR var 0,91 respektive 0,80, för perfusionsekokardiografi 0,87 respektive 0,72 och för SPECT 0,83 respektive 0,77. Artikeln analyserar på ett tydligt sätt vad de olika testmodaliteterna resulterar i för post-test sannolikheter för olika pre-test-sannolikheter för koronarsjukdom.

Abdelmoneim och medarbetare publicerade 2009 en metaanalys [7] av kvantitativ kontrastekokardiografi under farmakologisk stress för diagnos av

koronarsjukdom. Kranskärlsröntgen eller SPECT var referensmetod och det går inte att från denna studie yttra sig om skillnader mellan denna metod och konventionell stressekokardiografi. Picano et al. 2008 [8] jämförde i en metaanalys dobutamin och dipyridamolestress för stressekokardiografi och konkluderar att dessa är likvärdiga för att detektera signifikant koronarkärlstenos.

En metaanalys av enbart stress-MR från 2010 [5] visar en sensitivitet på 89 procent och en specificitet på 80 procent i jämförelse med kranskärlsröntgen.

Nandalur och medarbetare publicerade 2007 [2] en metaanalys av MR för att påvisa kranskärlssjukdom med kranskärlsröntgen som referens. I 14 studier hade belastningsinducerad väggrörelsestörning studerats, med sensitivitet 83 procent och specificitet 86 procent. I analys av perfusion i 24 studier blev sensitiviteten 91 procent och specificiteten 81 procent.

Nandalur och medarbetare gjorde också en annan metaanalys [1] av PET jämfört med kranskärlsröntgen, i en population som inte bestod av hjärtsviktspatienter specifikt, med sensitivitet 92 procent, specificitet 85 procent (79–90), positive likelihood ratio 6,2 (3,3–11,8) och negative likelihood ratio 0,11 (0,08–0,14).

Utöver dessa generella metaanalyser ingår 7 enstaka studier [9-15] på patienter specifikt med hjärtsvikt eller vänsterkammardysfunktion. I samtliga är kranskärlsröntgen referensmetod. Två av studierna behandlar belastningsekokardiografi (106 patienter) [10, 11], en SPECT (164 patienter) [12], en EBCT (125 patienter) [13], två MDCT (193 patienter) [14, 15] och en EBCT och MDCT kombinerat (93 patienter) [9].

Belastnings-ekokardiografi och SPECT har en sensitivitet på drygt 80 procent och varierande specificitet. De datortomografiska metoderna har en mycket hög sensitivitet på 98–99 procent och också en hög specificitet.

Om man som gräns för signifikant kranskärlsförträngning väljer 50 procent eller 70 procent av lumendiametern har inte givit några stora skillnader gällande prestanda för indexmetoderna. Flera studier har också studerat effekten av att använda ettdera av dessa gränsvärden i en och samma studie. Generellt gäller för de granskade studierna, såväl metaanalyserna utan specifikt fokus på hjärtsviktspopulationer som de studier som involverar patienter med hjärtsvikt eller systolisk vänsterkammardysfunktion, att de fysiologiska metoderna som studerar effekt av koronarkärlsförträngningar på perfusion eller väggrörlighet har en sensitivitet mellan 80 och 90 procent, medan datortomografiska metoder som syftar till avbildning av kranskärlen har en sensitivtet på över 90 och i vissa fall närmare 100 procent. Så länge frågan begränsas till om kranskärlsförträngningar föreligger och kranskärlsröntgen är referensmetod är det inte helt oväntat att en metod som också avbildar själva kranskärlen kommer ut bäst i jämförelser.

Perfusionsavbildande undersökningsmetoder bidrar med prognostisk information, och kan därmed vara vägledande för terapi. Med de olika delmodaliteter som MR innehåller bidrar denna metod dessutom med differentialdiagnostisk information. Inget av detta ligger inom ramen för föreliggande frågeställning.

Saknas någon information i studierna?

De stora metaanalyserna ger en god bild av prestanda för olika perfusions- och kranskärlsavbildande modaliteter gällande detektion av kranskärlssjukdom generellt. För diagnostik av kranskärlssjukdom vid hjärtsvikt med nedsatt systolisk vänsterkammarfunktion, är studierna mindre, täcker inte alla modaliteter och är i en del fall av äldre datum varför tillämpligheten för dagens metodik kan diskuteras. Den information som fåtts fram ur de hjärtsviktsspecifika studierna går dock i samma riktning som data från de generella diagnostikstudierna

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Nandalur, KR, Dwamena, BA, Choudhri, AF, Nandalur, SR, Reddy, P, Carlos, RC. Diagnostic performance of positron emission tomography in the detection of coronary artery disease: a meta-analysis. Acad Radiol. 2008; 15(4):444-51.
2. Nandalur, KR, Dwamena, BA, Choudhri, AF, Nandalur, MR, Carlos, RC. Diagnostic performance of stress cardiac magnetic resonance imaging in the detection of coronary artery disease: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2007; 50(14):1343-53.
3. Jaarsma, C, Leiner, T, Bekkers, SC, Crijns, HJ, Wildberger, JE, Nagel, E, et al. Diagnostic performance of noninvasive myocardial perfusion imaging using single-photon emission computed tomography, cardiac magnetic resonance, and positron emission tomography imaging for the detection of obstructive coronary artery disease: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2012; 59(19):1719-28.
4. Heijenbrok-Kal, MH, Fleischmann, KE, Hunink, MG. Stress echocardiography, stress single-photon-emission computed tomography and electron beam computed tomography for the assessment of coronary artery disease: a meta-analysis of diagnostic performance. Am Heart J. 2007; 154(3):415-23.
5. Hamon, M, Fau, G, Nee, G, Ehtisham, J, Morello, R. Meta-analysis of the diagnostic performance of stress perfusion cardiovascular magnetic resonance for detection of coronary artery disease. J Cardiovasc Magn Reson. 2010; 12(1):29.
6. de Jong, MC, Genders, TS, van Geuns, RJ, Moelker, A, Hunink, MG. Diagnostic performance of stress myocardial perfusion imaging for coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. Eur Radiol. 2012; 22(9):1881-95.
7. Abdelmoneim, SS, Dhoble, A, Bernier, M, Erwin, PJ, Korosoglou, G, Senior, R, et al. Quantitative myocardial contrast echocardiography during pharmacological stress for diagnosis of coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy studies. Eur J Echocardiogr. 2009; 10(7):813-25.
8. Picano, E, Molinaro, S, Pasanisi, E. The diagnostic accuracy of pharmacological stress echocardiography for the assessment of coronary artery disease: a meta-analysis. Cardiovasc Ultrasound. 2008; 6:30.

9. ten Kate, GJ, Caliskan, K, Dedic, A, Meijboom, WB, Neefjes, LA, Manintveld, OC, et al. Computed tomography coronary imaging as a gatekeeper for invasive coronary angiography in patients with newly diagnosed heart failure of unknown aetiology. European journal of heart failure. 2013; 15(9):1028-34.
10. Sharp, SM, Sawada, SG, Segar, DS, Ryan, T, Kovacs, R, Fineberg, NS, et al. Dobutamine stress echocardiography: detection of coronary artery disease in patients with dilated cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 1994; 24(4):934-9.
11. Senior, R, Janardhanan, R, Jeetley, P, Burden, L. Myocardial contrast echocardiography for distinguishing ischemic from nonischemic first-onset acute heart failure: insights into the mechanism of acute heart failure. Circulation. 2005; 112(11):1587-93.
12. Danias, PG, Papaioannou, GI, Ahlberg, AW, O'Sullivan, DM, Mann, A, Boden, WE, et al. Usefulness of electrocardiographic-gated stress technetium-99m sestamibi single-photon emission computed tomography to differentiate ischemic from nonischemic cardiomyopathy. Am J Cardiol. 2004; 94(1):14-9.
13. Budoff, MJ, Shavelle, DM, Lamont, DH, Kim, HT, Akinwale, P, Kennedy, JM, et al. Usefulness of electron beam computed tomography scanning for distinguishing ischemic from nonischemic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 1998; 32(5):1173-8.
14. Andreini, D, Pontone, G, Pepi, M, Ballerini, G, Bartorelli, AL, Magini, A, et al. Diagnostic accuracy of multidetector computed tomography coronary angiography in patients with dilated cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2007; 49(20):2044-50.
15. Andreini, D, Pontone, G, Bartorelli, AL, Agostoni, P, Mushtaq, S, Bertella, E, et al. Sixty-four-slice multidetector computed tomography: an accurate imaging modality for the evaluation of coronary arteries in dilated cardiomyopathy of unknown etiology. Circ Cardiovasc Imaging. 2009; 2(3):199-205.

Rad: D03.01
Tillstånd: Hjärtsvikt och planerad behandling med CRT
Åtgärd: Kontrastförstärkt magnetisk resonanstomografi

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt på viktiga effektmått och studier pågår.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Tillståndet som avses är hjärtsvikt där behandling planeras med biventrikulär pacemaker för att synkronisera kammarkontraktionen (CRT) och därigenom förbättra pumpförmågan. Åtgärden är preoperativ kontrastförstärkt magnetisk resonanstomografi (MR) för att vägleda placeringen av pacemakerelektroderna till vävnad utan fibros syftande till god effekt av behandlingen. Effekten av behandlingen bedöms oftast av minskad vänsterkammarvolym bedömt med ekokardiografi, när MR är kontraindicerad efter biventrikulär pacemaker. Mortalitet kan också användas för att bedöma behandlingseffekt.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av kontrastförstärkt MR på diagnostisk tillförlitlighet och prognostisk betydelse vid hjärtsvikt och planerad behandling med CRT.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

MR-kontrastmedel bör undvikas vid uttalat sänkt njurfunktion.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår nio studier, åtta på diagnostisk tillförlitlighet och en prognostisk studie [1-9]. Slutsatserna baseras på 334 personer för diagnostisk tillförlitlighet och 559 personer för prognostisk betydelse.

Europeiska hjärtförbundet (ESC) har inga rekommendationer för kontrastförstärkt MR i sina riklinjer för CRT-behandling [10].

Saknas någon information i studierna?

Det saknas randomiserade studier som visar att kontrastförstärkt MR ger bättre behandlingseffekt genom att vägleda till placering av pacemakerelektroder alternativt beslut att avstå från CRT på grund av uttalad fibros.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Bilchick, KC, Dimaano, V, Wu, KC, Helm, RH, Weiss, RG, Lima, JA, et al. Cardiac magnetic resonance assessment of dyssynchrony and myocardial scar predicts function class improvement following cardiac resynchronization therapy. JACC Cardiovasc Imaging. 2008; 1(5):561-8.
2. White, JA, Yee, R, Yuan, X, Krahn, A, Skanes, A, Parker, M, et al. Delayed enhancement magnetic resonance imaging predicts response to cardiac resynchronization therapy in patients with intraventricular dyssynchrony. J Am Coll Cardiol. 2006; 48(10):1953-60.
3. Cochet, H, Denis, A, Ploux, S, Lumens, J, Amraoui, S, Derval, N, et al. Pre- and intra-procedural predictors of reverse remodeling after cardiac

resynchronization therapy: an MRI study. J Cardiovasc Electrophysiol. 2013; 24(6):682-91.
4. Wong, JA, Yee, R, Stirrat, J, Scholl, D, Krahn, AD, Gula, LJ, et al. Influence of pacing site characteristics on response to cardiac resynchronization therapy. Circ Cardiovasc Imaging. 2013; 6(4):542-50.
5. Duckett, SG, Ginks, M, Shetty, A, Kirubakaran, S, Bostock, J, Kapetanakis, S, et al. Adverse response to cardiac resynchronisation therapy in patients with septal scar on cardiac MRI preventing a septal right ventricular lead position. J Interv Card Electrophysiol. 2012; 33(2):151-60.
6. Petryka, J, Misko, J, Przybylski, A, Spiewak, M, Malek, LA, Werys, K, et al. Magnetic resonance imaging assessment of intraventricular dyssynchrony and delayed enhancement as predictors of response to cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure of ischaemic and non-ischaemic etiologies. Eur J Radiol. 2012; 81(10):2639-47.
7. Marsan, NA, Westenberg, JJ, Ypenburg, C, van Bommel, RJ, Roes, S, Delgado, V, et al. Magnetic resonance imaging and response to cardiac resynchronization therapy: relative merits of left ventricular dyssynchrony and scar tissue. Eur Heart J. 2009; 30(19):2360-7.
8. Ypenburg, C, Roes, SD, Bleeker, GB, Kaandorp, TA, de Roos, A, Schalij, MJ, et al. Effect of total scar burden on contrast-enhanced magnetic resonance imaging on response to cardiac resynchronization therapy. Am J Cardiol. 2007; 99(5):657-60.
9. Leyva, F, Foley, PW, Chalil, S, Ratib, K, Smith, RE, Prinzen, F, et al. Cardiac resynchronization therapy guided by late gadolinium-enhancement cardiovascular magnetic resonance. J Cardiovasc Magn Reson. 2011; 13:29.
10. Brignole, M, Auricchio, A, Baron-Esquivias, G, Bordachar, P, Boriani, G, Breithardt, OA, et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). Eur Heart J. 2013; 34(29):2281-329.

Rad: D04.01
Tillstånd: Revaskularisering vid hjärtsvikt
Åtgärd: Diagnostik av viabelt myokard med kontrastförstärkt magnetisk resonanstomografi, positronemissionstomografi, stressekokardiografi,

myokardscintigrafi eller magnetisk resonanstomografi med lågdos dobutamin

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Tillståndet som avses är revaskularisering vid hjärtsvikt. Åtgärden är diagnostik av viabelt myokard med kontrastförstärkt magnetisk resonanstomografi (MR), positronemissionstomografi (PET), stressekokardiografi, myokardscintigrafi eller MR med lågdos dobutamin..

Viabelt myokard (eller hibernerande myokard) betyder i detta sammanhang hjärtmuskulatur utan infarkt med nedsatt pumpfunktion på basen av ischemi som återhämtar funktionen om perfusionen återställs. Termen ”viabelt” är egentligen missvisande eftersom detta betyder ”levande” och myokard hos en frisk person är ju också levande eller viabelt. Ett grundläggande problem vid bedömningen av viabilitetsdiagnostik är avsaknad av en ”guldstandard” för om myokardiet är viabelt eller ej. I stället använder man tecken på att myokardfunktionen förbättrats av revaskularisering som ”facit” på att myokardiet var viabelt. Förbättring av funktion är dock beroende av flera faktorer, till exempel att revaskulariseringen varaktigt har att återställt perfusionen [1]. Detta gör att bedömningen av den diagnostiska säkerheten a priori begränsas av faktorer som inte har med testet att göra.

Tillståndets svårighetsgrad är stor till mycket stor och beräknas finnas hos 50 procent av patienter med uttalad sänkt vänsterkammarfunktion [1].

Flera olika metoder kan användas för viabilitetsdiagnostik. Stressekokardiografi undersöker om den nedsatta pumpfunktionen i vila ökar vid en låg dos dobutamin och den funktionella reserven är tecken på viabilitet. MR kan användas på samma sätt i kombination med lågdos dobutamin. Kontrastförstärkt MR kan särskilja infarkt från icke-infarcerat myokard och därigenom avbilda det viabla myokardiet. Viabelt myokard har vid PET en låg perfusion men bevarad eller ökad glukosmetabolism. Myokardscintigrafi i vila visar vilket myokard som har bevarad perfusion och viabla celler.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av diagnostik av viabelt myokard med kontrastförstärkt MR, PET, stressekokardio-

grafi, myokardscintigrafi eller MR med lågdos dobutamin på diagnostisk tillförlitlighet, prognostisk betydelse och förändrat utfall vid revaskularisering vid hjärtsvikt.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Undersökning med PET och myokardscintigrafi innebär joniserande strålning. Lågdos dobutamin innebär en mycket låg risk för allvarliga komplikationer men kan ge lättare biverkningar till exempel i form av bröstobehag och illamående. MR med gadoliniumbaserat kontrastmedel bör undvikas vid uttalat sänkt njurfunktion.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår 144 studier, varav 34 för beslut om behandling [1-6]. Tre studier är prospektiva men en har avslutats i förtid och en konverterades till en substudie, i båda fallen på grund av långsam inklusionstakt. Slutsatserna baseras på 4 246 personer för diagnostisk tillförlitlighet, 1 051 personer för prognostisk betydelse för framtida händelser samt 5 393 personer för betydelse för beslut om behandling.

Den diagnostiska tillförlitligheten är varierande för att med hjälp av viabilitetsdiagnostik förutsäga förbättrad regional pumpfunktion efter kranskärlskirurgi (CABG). De tekniker som studerar tecken på infarkt (MR) eller glukosmetabolism (PET) har högre sensitivitet och negativt prediktivt värde än de funktionella teknikerna med lågdos dobutamin vid ekokardiografi eller MR som har högre specificitet och positivt prediktivt värde.

Med MR kan infarktvisualisering med kontrastförstärkning och den funktionella reserven med lågdos dobutamin kombineras i samma undersökning. Den lägre specificiteten för kontrastförstärkt MR betyder att endast hälften av segmenten där det är mindre än 50 procent infarkt återhämtar funktionen efter revaskularisering. Däremot har nästan alla segment som återhämtar sin funktion mindre än 50 procent infarkt. I och med att 90 procent av segmenten som återhämtar funktionen efter revaskularisering har ökad kontraktionsförmåga vid lågdos dobutamin bör kontrastförstärkt MR kompletteras med denna undersökning vid < 50 procent infarkt [2]. Det saknas dock större studier som visar att denna kombination i praktiken ger både hög sensitivitet och specificitet.

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för vilken prognostisk betydelse viabilitetsdiagnostik har för kardiovaskulära händelser och död hos patienter med hjärtsvikt. I äldre retrospektiva studier har den årliga mortaliteten varit 15 procent hos patienter med viabelt myokard och medicinsk behandling men i STICH-studien [3] och MR-studien av Kwon et al. [6] var den årliga mortaliteten endast 7 procent. Detta har föreslagits bero på en mer strikt tillämpning av moderna riktlinjer för hjärtsviktsbehandling i STICH-studien jämfört med tidigare kohortstudier [3]. Prognostiska studier avseende överlevnad finns framför allt för PET och stressekokardiografi med lågdos dobutamin. Äldre studier finns avseende Talliumscintigrafi och en liten studie med Technetiumscintigrafi.

Flera kohortstudier har visat att viabilitetsdiagnostik visar på bättre överlevnad vid revaskularisering av viabelt myokard jämfört med enbart medicinsk behandling. Den prognostiska MR-studien av Kwon et al. [6] visade att patienter med bäst nytta av CABG var de med störst vänsterkammare och störst andel infarkt, det vill säga inte de med mest viabelt myokard som tidigare studier med andra diagnostiska metoder visat. Samband mellan viabilitetsdiagnostik och utfall av behandling har inte kunnat verifieras i prospektiva studier som använt PET (PARR 2) [4] alternativt myokardscintigrafi eller stressekokardiografi med lågdos dobutamin (STICH) [3]. Det finns dock flera problem med de randomiserade studierna, till exempel att patienterna inte genomgår den behandling som viabilitetsdiagnostiken rekommenderar (25 procent i PARR 2), att inte alla patienter genomgår viabilitetsdiagnostik (50 procent i STICH), cross-over från medicinsk behandling till CABG (17 procent i STICH) och vice versa (9 procent i STICH). Det är relativt små studier för att dra slutsatser av prognostisk betydelse i en behandlingsstudie (114 patienter med icke-viabelt myokard i STICH-studien) vilket gör att statistisk power kan vara för låg för att påvisa skillnader. I PARR 2 studien hade gruppen som genomgick PET inte bättre prognos än kontrollgruppen men en post-hoc analys visade att den prognostiska effekten var signifikant (hazard ratio 0,62) i gruppen där behandlingen följde rekommendationen från PET. Detta visar komplexiteten i att bedöma dessa studier.

De europeiska riktlinjerna anger att det inte finns bevis för att använda viabelt myokard som ett kriterium för att besluta om revaskularisering med CABG hos patienter med hjärtsvikt. I riktlinjerna anges ändå ett riktvärde på att patienter med > 10 procent viabelt myokard kan ha mer nytta av revaskularisering än de med < 10 procent viabelt myokard [7].

De amerikanska riktlinjerna anger att det trots resultaten av de prospektiva studierna är rimligt att använda viabilitetsdiagnostik inför beslut om revaskularisering i och med flertalet tidigare studier som visat på en prognostisk betydelse. Därför anser man det rimligt med CABG i prognostiskt syfte hos patienter med hjärtsvikt och 35–50 procent ejektionsfraktion, signifikant flerkärlssjuka alternativt proximal LAD-stenos och viabelt myokard i motsvarande område. För patienter med ejektionsfraktion < 35 procent kan kranskärlskirurgi i prognostiskt syfte övervägas oberoende av om det finns tecken på viabelt myokard [8].

Saknas någon information i studierna?

Det är låg andel kvinnor i studierna. Det saknas randomiserade prospektiva studier som undersöker om MR har betydelse för utfallet vid val mellan invasiv och medicinsk behandling. Det saknas även större studier som värderar viabilitetsdiagnostik vid val mellan PCI och medicinsk behandling.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Schinkel, AF, Bax, JJ, Poldermans, D, Elhendy, A, Ferrari, R, Rahimtoola, SH. Hibernating myocardium: diagnosis and patient outcomes. Curr Probl Cardiol. 2007; 32(7):375-410.
2. Romero, J, Xue, X, Gonzalez, W, Garcia, MJ. CMR imaging assessing viability in patients with chronic ventricular dysfunction due to coronary artery disease: a meta-analysis of prospective trials. JACC Cardiovasc Imaging. 2012; 5(5):494-508.
3. Bonow, RO, Maurer, G, Lee, KL, Holly, TA, Binkley, PF, Desvigne-Nickens, P, et al. Myocardial viability and survival in ischemic left ventricular dysfunction. N Engl J Med. 2011; 364(17):1617-25.
4. Beanlands, RS, Nichol, G, Huszti, E, Humen, D, Racine, N, Freeman, M, et al. F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging-assisted management of patients with severe left ventricular dysfunction and suspected coronary disease: a randomized, controlled trial (PARR-2). J Am Coll Cardiol. 2007; 50(20):2002-12.
5. Cleland, JG, Calvert, M, Freemantle, N, Arrow, Y, Ball, SG, Bonser, RS, et al. The Heart Failure Revascularisation Trial (HEART). European journal of heart failure. 2011; 13(2):227-33.
6. Kwon, DH, Hachamovitch, R, Popovic, ZB, Starling, RC, Desai, MY, Flamm, SD, et al. Survival in patients with severe ischemic cardiomyopathy undergoing revascularization versus medical therapy: association with end-systolic volume and viability. Circulation. 2012; 126(11 Suppl 1):S3-8.
7. McMurray, JJ, Adamopoulos, S, Anker, SD, Auricchio, A, Bohm, M, Dickstein, K, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. European journal of heart failure. 2012; 14(8):803-69.
8. Yancy, CW, Jessup, M, Bozkurt, B, Butler, J, Casey, DE, Jr., Drazner, MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2013; 62(16):e147-239.

Rad: D05.01
Tillstånd: Hjärtsvikt efter hjärtinfarkt
Åtgärd: Eplerenon

Rekommendation

1	**2**	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Tillståndet har en stor svårighetsgrad samt åtgärden har effekt på dödlighet och sjuklighet. Kostnaden för eplerenon är låg till måttlig per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår jämfört med placebo eller spironolakton.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Efter akut hjärtinfarkt, komplicerad med systolisk hjärtsvikt eller systolisk vänsterkammardysfunktion, ger tillägg av eplerenon till ACE-hämmare och betablockerare

- minskad mortalitet och morbiditet (gott vetenskapligt underlag).

Det finns en randomiserad studie [1] på patienter med systolisk hjärtsvikt eller systolisk vänsterkammardysfunktion (ejektionsfraktion lägre än eller lika med 40 procent) initierad 3–10 dagar efter akut hjärtinfarkt. För patienter som randomiserades till eplerenon reducerades totalmortaliteten: 16,7 procent i placebogruppen och 14,4 procent i eplerenongruppen, vilket är en relativ minskning med 15 procent (hazard ratio 0,85, 95-procentigt konfidensintervall 0,75–0,96). Död i kardiovaskulär sjukdom och sjukhusinläggningar reducerades i absoluta tal med 3,3 procent och relativt med 13 procent (hazard ratio 0,87, 95-procentigt konfidensintervall 0,79–0,95). Plötslig död minskade också från 201 i placebogruppen jämfört med 162 i eplerenongruppen vilket är en relativ minskning med 21 procent (hazard ratio 0,79, 95-procentigt konfidensintervall 0,64–0,97).

Systematiska kunskapsöversikter eller metaanalyser av god kvalitet saknas.

Vilka studier ingår i granskningen?

En uppdaterad litteratursökning gjordes 2013-02-07. Socialstyrelsens bedömning är dock att slutsatserna är oförändrade.

Hälsoekonomisk bedömning

Eplerenon jämfört med placebo för patienter med hjärtsvikt efter akut hjärtinfarkt genererade en låg till måttlig kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår. Eplerenon jämfört med spironolakton genererade en låg kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (god hälsoekonomisk evidens.)

Referenser

1. Pitt, B, Remme, W, Zannad, F, Neaton, J, Martinez, F, Roniker, B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. The New England journal of medicine; 2003. p. 1309-21.

Rad: D06.01
Tillstånd: Kronisk hjärtsvikt
Åtgärd: Fysisk träning inom hjärtrehabilitering

Rekommendation

1	2	**3**	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor svårighetsgrad och åtgärden har effekt på livskvalitet, muskelstyrka och arbetskapacitet samt minskar risken för sjukhusinläggningar.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Allvarlighetsgraden av hjärtsvikt kan klassificeras i fyra funktionsklasser med New York Heart Association (NYHA) Functional Classification. Hjärtsvikt i funktionsgrupp NYHA II–IV är ett tillstånd vars symtom varierar från måttlig till mycket stor svårighetsgrad.

Kronisk hjärtsvikt är ett allvarligt tillstånd med hög mortalitet. Tillståndet har en markant negativ påverkan på arbetskapacitet mätt som VO_{2peak}, max watt, gångsträcka, muskelstyrka samt på livskvalitet.

Fysisk träning innebär regelbunden individanpassad fysisk träning utformad av fysioterapeut i syfte att öka arbetskapacitet speciellt med avseende på VO_{2peak}, max watt, gångsträcka, muskelstyrka och patients livskvalitet.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid kronisk hjärtsvikt ger fysisk träning inom hjärtrehabilitering

- ingen effekt på mortalitet jämfört med sedvanlig behandling (begränsat vetenskapligt underlag)
- en förbättring av livskvalitet med 5,83 poäng mätt med Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire och 15 poäng mätt med SF-36 jämfört med ingen fysisk träning (måttligt starkt vetenskapligt underlag)

- en förbättring av arbetskapacitet med 2,16–3,3 ml x kg^{-1} x min^{-1}, mätt som VO_{2peak}, jämfört med ingen fysisk träning (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- en förbättring av arbetskapacitet med 15,13 watt jämfört med ingen fysisk träning (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- en ökning av gångsträcka med 40,87 meter jämfört med ingen fysisk träning (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- en förbättring av arbetskapacitet med 6,9–13,2 kg mätt som muskelstyrka jämfört med ingen fysisk träning (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- en relativ riskreduktion med 39 procent på sjukhusinläggning jämfört med ingen fysisk träning (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

En förbättrad livskvalitet är en viktig effekt av stor betydelse för patienten och en ökad arbetskapacitet mätt som $VO_{2peak,}$ max watt, gångsträcka samt muskelstyrka ger patienten möjlighet att leva ett mer aktivt och självständigt liv. Vidare kan också en ökning av arbetskapaciteten motverka uppkomsten av andra förvärvade livsstilsrelaterade sjukdomar. Fysisk träning, initialt utförd under överinseende av fysioterapeut, måste bedrivas livslångt och regelbundet för att de positiva effekterna på livskvalitet och arbetskapacitet inte ska gå förlorade.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår sex studier, fyra randomiserade kontrollerade studier [1-4] och två metaanalyser [5, 6]. Slutsatserna baseras på 2 845 personer för mortalitet, 1 036 personer för livskvalitet, 965 personer för arbetskapacitet VO_{2peak}, 219 personer för arbetskapacitet max watt, 282 personer för gångsträcka, 40 personer för muskelstyrka och 569 personer för sjukhusinläggning. Både patienter med bevarad vänsterkammarfunktion och patienter med sänkt vänsterkammarfunktion i NYHA II–III ingår i studierna. En metaanalys av van der Meer et al. [7] har inte inkluderats eftersom det finns tveksamheter kring urval av studier och den inte tillför något ytterligare till granskningen.

Fysisk träning utfördes inom sjukvårdens regi i 12 studier, hembaserad i en studie och i en mix mellan sjukvårdsbaserad och hembaserad i övriga studier. Dosen av fysisk träning varierade mellan 15–120 minuter per tillfälle, 2–7 gånger per vecka, intensitet 40–85 procent av VO_{2peak} och durationen var 24–52 veckor.

Saknas någon information i studierna?

Effekten på mortalitet är bara studerad i begränsad omfattning.

Hälsoekonomisk bedömning

Fysisk träning inom hjärtrehabilitering i tillägg till standardbehandling jämfört med standardbehandling för patienter med hjärtsvikt (NYHA II–III) genererade en låg kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (viss hälsoekonomisk evidens).

Referenser

1. Beckers, PJ, Denollet, J, Possemiers, NM, Wuyts, FL, Vrints, CJ, Conraads, VM. Combined endurance-resistance training vs. endurance training in patients with chronic heart failure: a prospective randomized study. Eur Heart J. 2008; 29(15):1858-66.
2. Edelmann, F, Gelbrich, G, Dungen, HD, Frohling, S, Wachter, R, Stahrenberg, R, et al. Exercise training improves exercise capacity and diastolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction: results of the Ex-DHF (Exercise training in Diastolic Heart Failure) pilot study. J Am Coll Cardiol. 2011; 58(17):1780-91.
3. Kitzman, DW, Brubaker, PH, Morgan, TM, Stewart, KP, Little, WC. Exercise training in older patients with heart failure and preserved ejection fraction: a randomized, controlled, single-blind trial. Circulation Heart failure. 2010; 3(6):659-67.
4. Mandic, S, Tymchak, W, Kim, D, Daub, B, Quinney, HA, Taylor, D, et al. Effects of aerobic or aerobic and resistance training on cardiorespiratory and skeletal muscle function in heart failure: a randomized controlled pilot trial. Clinical rehabilitation. 2009; 23(3):207-16.
5. Rees, K, Taylor, RS, Singh, S, Coats, AJ, Ebrahim, S. Exercise based rehabilitation for heart failure. Cochrane Database Syst Rev. 2004; (3):CD003331.
6. Taylor, RS, Sagar, VA, Davies, EJ, Briscoe, S, Coats, AJ, Dalal, H, et al. Exercise-based rehabilitation for heart failure. Cochrane Database Syst Rev. 2014; 4:CD003331.
7. van der Meer, S, Zwerink, M, van Brussel, M, van der Valk, P, Wajon, E, van der Palen, J. Effect of outpatient exercise training programmes in patients with chronic heart failure: a systematic review. Eur J Prev Cardiol. 2012; 19(4):795-803.

Rad: D07.01
Tillstånd: Hjärtsvikt, NYHA II–IV
Åtgärd: Uppföljning vid multidisciplinär hjärtsviktsmottagning

Rekommendation

1	**2**	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad. Åtgärden har effekt på mortalitet.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

För patienter som vårdats på sjukhus för kronisk hjärtsvikt ger uppföljning på en hjärtsviktsmottagning

- en signifikant sänkning av morbiditet (evidensstyrka 1)
- en minskad mortalitet (evidensstyrka 2).

Det finns en systematisk kunskapsöversikt på uppföljning vid hjärtsviktsmottagningar med 54 publicerade artiklar som innehåller 27 randomiserade och 27 icke-randomiserade kontrollerade studier hos äldre patienter med hjärtsvikt. De randomiserade studierna visade konsistenta resultat på minskad sjukhusvård i absoluta tal, från 28,1 till 19,6 procent, vilket är en relativ sänkning med 30 procent (95-procentigt konfidensintervall 0,62–0,79) för hjärtsvikt eller hjärt-kärlsjukdom. Kombinerade händelser för återinläggning eller död minskade från 48,1 till 40,6 procent, vilket är en relativ sänkning med 18 procent (95-procentigt konfidensintervall 0,72–0,94) [1].

En annan översikt [2], som omfattade 29 studier, visade också en påtaglig minskning av sjukhusinläggningar för hjärtsvikt med 26 procent (95-procentigt konfidensintervall 0,63–0,87) motsvarande ett number needed to treat (NNT) = 10. Strategier som innefattade specialiserade multidisciplinära team uppvisade också en reduktion av totalmortalitet med 25 procent (95-procentigt konfidensintervall 0,59–0,96) motsvarande ett NNT = 17 [2].

Bland fördelarna med hjärtsviktsmottagningar märks mer motiverade och välutbildade patienter. Detta leder till förbättrad egenvård, följsamhet till behandling och förbättrad livskvalitet.

Vilka studier ingår i granskningen?

En uppdaterad litteratursökning 2014-02-12 identifierade nya studier [3-6]. Socialstyrelsens bedömning är dock att slutsatserna är oförändrade. Den nya litteraturen är tillagd i referenslistan.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Gonseth, J, Guallar-Castillon, P, Banegas, JR, Rodriguez-Artalejo, F. The effectiveness of disease management programmes in reducing hospital re-admission in older patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis of published reports. Eur Heart J. 2004; 25(18):1570-95.
2. McAlister, FA, Stewart, S, Ferrua, S, McMurray, JJ. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission: a systematic review of randomized trials. J Am Coll Cardiol. 2004; 44(4):810-9.
3. Agvall, B, Alehagen, U, Dahlstrom, U. The benefits of using a heart failure management programme in Swedish primary healthcare. European journal of heart failure. 2013; 15(2):228-36.
4. Aronow, WS, Rich, MW, Goodlin, SJ, Birkner, T, Zhang, Y, Feller, MA, et al. In-hospital cardiology consultation and evidence-based care for nursing home residents with heart failure. J Am Med Dir Assoc. 2012; 13(5):448-52.
5. Joynt, KE, Orav, EJ, Jha, AK. Physician volume, specialty, and outcomes of care for patients with heart failure. Circulation Heart failure. 2013; 6(5):890-7.
6. Agrinier, N, Altieri, C, Alla, F, Jay, N, Dobre, D, Thilly, N, et al. Effectiveness of a multidimensional home nurse led heart failure disease management program--a French nationwide time-series comparison. Int J Cardiol. 2013; 168(4):3652-8.

Rad: D08.01

Tillstånd: Hjärtsvikt, NYHA II–IV, ejektionsfraktion ≤ 35 procent och sinusrytm ≥ 75 slag per minut, trots basbehandling

Åtgärd: Ivabradin som tillägg

Rekommendation

1	2	3	4	**5**	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad. Det vetenskapliga underlaget är begränsat på viktiga effektmått.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Allvarlighetsgraden av hjärtsvikt kan klassificeras i fyra funktionsklasser med New York Heart Association (NYHA) Functional Classification. Hjärtsvikt i funktionsgrupp NYHA II–IV är ett tillstånd vars symtom varierar från måttlig till mycket stor svårighetsgrad. Symtom vid hjärtsvikt beror dels på vätskeretention med andfåddhet och ödem, dels på nedsatt hjärtminutvolym med påverkan på njurfunktion och perifer cirkulation. Långvarig svår hjärtsvikt påverkar hjärnans och skelettmuskelns funktioner med ökad trötthet, nedsatt livskvalitet och ibland konfusion som följd. Farmakologisk basbehandling vid hjärtsvikt utgörs av betablockad och ACE-hämmare eller angiotensinreceptorblockerare (ARB), med eller utan tillägg av diuretika.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid hjärtsvikt, NYHA II–IV, ejektionsfraktion ≤ 35 procent och sinusrytm ≥ 75 slag per minut, trots basbehandling, ger ivabradin som tillägg

- ingen effekt på kardiovaskulär mortalitet jämfört med placebo (begränsat vetenskapligt underlag)
- en relativ riskreduktion på död i hjärtsvikt jämfört med placebo (begränsat vetenskapligt underlag)
- en relativ riskreduktion på sjukhusinläggning på grund av hjärtsvikt jämfört med placebo (begränsat vetenskapligt underlag).

Dessa effekter har visats för patienter i sinusrytm och med hjärtfrekvens mer än 70 slag per minut trots betablockadbehandling. Indikationen för läkemedlet är dock 75 slag per minut eller mer. Indikationen baseras på subgruppsanalyser som visar att patienter med en högre hjärtfrekvens har större nytta av läkemedlet. Socialstyrelsens avgränsning av tillståndet utgår därför från indikationen för läkemedlet i stället för inklusionskriterierna i SHIFT-studien [1].

Effekten av åtgärden är kliniskt relevant eftersom hög grad av hospitalisering vid hjärtsvikt sannolikt bidrar till försämrad livskvalitet. Det vetenskapliga underlaget är dock begränsat eftersom effekten vid hjärtsvikt endast är visad i en randomiserad studie där primär endpoint var kardiovaskulär död eller hospitalisering på grund av hjärtsvikt. Primär endpoint uppnåddes med hög signifikans där effekten drevs av minskad hospitalisering. Subgruppsanlys av död på grund av hjärtsvikt visade signifikant riskreduktion. Uppföljningstiden var cirka två år.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Tillägg av ivabradin ökar risken för symtomgivande och icke-symtomgivande bradykardi, vilket måste beaktas vid samtidig betablockadbehandling och särskilt hos äldre patienter.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår två studier, varav båda är randomiserade kontrollerade studier [1, 2]. Slutsatserna baseras på 17 422 personer för kardiovaskulär död eller hospitalisering på grund av försämring i hjärtsvikt. Deltagarna i interventionsgruppen fick ivabradin som tillägg till basbehandling vid hjärtsvikt och de i kontrollgruppen fick placebo.

Saknas någon information i studierna?

Nej, förspecificerade primära och sekundära endpoints är redovisade och patientgrupperna är väl beskrivna. Uppgifter om bland annat livskvalitet saknas men var heller inte någon förspecificerad endpoint.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar, eftersom Socialstyrelsen har sökt efter hälsoekonomiskt underlag men inte funnit något relevant material.

Referenser

1. Swedberg, K, Komajda, M, Bohm, M, Borer, JS, Ford, I, Dubost-Brama, A, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. Lancet. 2010; 376(9744):875-85.
2. Fox, K, Ford, I, Steg, PG, Tendera, M, Ferrari, R. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2008; 372(9641):807-16.

Rad: D09.01
Tillstånd: Hjärtsvikt, NYHA II–IV, och vätskeretention
Åtgärd: Diuretika

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad. Åtgärden har effekt på viktiga effektmått.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Allvarlighetsgraden av hjärtsvikt kan klassificeras i fyra funktionsklasser med New York Heart Association (NYHA) Functional Classification. Hjärtsvikt i funktionsgrupp NYHA II–IV är ett tillstånd vars symtom varierar från måttlig till mycket stor svårighetsgrad. Symtom vid hjärtsvikt beror dels på vätskeretention med andfåddhet och ödem, dels på nedsatt hjärtminutvolym

med påverkan på njurfunktion och perifer cirkulation. Långvarig svår hjärtsvikt påverkar hjärnans och skelettmuskelns funktioner med ökad trötthet, nedsatt livskvalitet och ibland konfusion som följd. Farmakologisk basbehandling vid hjärtsvikt utgörs av betablockad och ACE-hämmare eller angiotensinreceptorblockerare (ARB), med eller utan tillägg av diuretika. Diuretikabehandling aktiverar renin-angiotensinsystemet (RAAS) och basbehandlingen är viktig både som sjukdomsmodifierande behandling och för att kunna hålla diuretikadosen så låg som möjligt.

Diuretikabehandlingen syftar i första hand till symtomlindring och förbättrad livskvalitet. Trots mycket lång klinisk erfarenhet av diuretikabehandling har det saknats stora randomiserade studier avseende morbiditet och mortalitet.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid hjärtsvikt, NYHA II–IV, och vätskeretention ger diuretika

- en absolut riskreduktion med 8 procentenheter och en relativ riskreduktion (odds ratio 0,24, 95-procentigt konfidensintervall 0,07–0,83) på mortalitet jämfört med placebo (begränsat vetenskapligt underlag)
- en relativ riskreduktion (odds ratio 0,07, 95-procentigt konfidensintervall 0,01–0,52) på återinläggning jämfört med placebo (begränsat vetenskapligt underlag)
- en ökad arbetsförmåga jämfört med placebo (begränsat vetenskapligt underlag).

Vid hjärtsvikt i NYHA II–IV ger långverkande diuretika

- en absolut riskreduktion med 7 procentenheter och en relativ riskreduktion (hazard ratio 0,55, 95-procentigt konfidensintervall 0,32–0,95) på mortalitet jämfört med kortverkande diuretika (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- en absolut riskreduktion med 6 procentenheter och en relativ riskreduktion (hazard ratio 0,60, 95-procentigt konfidensintervall 0,36–0,99) på återinläggning jämfört med kortverkande diuretika (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

Effekterna av diuretika vid hjärtsvikt är kliniskt relevanta. Behandlingstiden sträcker sig från 4 till 24 veckor i studierna som ingår i den systematiska översikten och effekterna på längre sikt kan därför inte med säkerhet bedömas. Jämförelsen mellan lång- och kortverkande diuretika sträcker sig över två år.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Diuretikabehandling innebär risk för elektrolytrubbningar med lågt kalium och magnesium som kan öka risken för hjärtrytmrubbningar. Risken är särskilt hög vid samtidig behandling med digitalis. För höga doser av diuretika kan leda till lågt blodtryck, dehydrering och påverkad njurfunktion.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår två studier, en systematisk översikt [1] och en randomiserad kontrollerad studie [2]. Slutsatserna baseras på 202 personer för mortalitet, 169 för återinläggning och 91 för arbetsförmåga då diuretika har jämförts med placebo. I jämförelsen mellan lång- och kortverkande diuretika baseras slutsatsen på 320 personer för mortalitet och återinläggning.

Saknas någon information i studierna?

Mortalitetsdata från den systematiska översikten grundas framför allt på äldre studier i jämförelse med placebo eller ett annat hjärtsviktsläkemedel. I studierna saknas måldoser för RAAS-blockad enligt nu rådande riktlinjer.

Det vetenskapliga underlaget omfattar inte patienter med hjärtsvikt och bevarad ejektionsfraktion (HFPEF). Information saknas även om effekter av diuretika på livskvalitet.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Faris, RF, Flather, M, Purcell, H, Poole-Wilson, PA, Coats, AJ. Diuretics for heart failure. Cochrane Database Syst Rev. 2012; 2:CD003838.
2. Masuyama, T, Tsujino, T, Origasa, H, Yamamoto, K, Akasaka, T, Hirano, Y, et al. Superiority of long-acting to short-acting loop diuretics in the treatment of congestive heart failure. Circ J. 2012; 76(4):833-42.

Rad: D10.01
Tillstånd: Hjärtsvikt, NYHA II–IV, ejektionsfraktion ≤ 35 procent, trots basbehandling
Åtgärd: Mineralkortikoidreceptorantagonister som tillägg

Rekommendation

1	**2**	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad. Åtgärden har effekt på mortalitet.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Allvarlighetsgraden av hjärtsvikt kan klassificeras i fyra funktionsklasser med New York Heart Association (NYHA) Functional Classification. Hjärtsvikt i funktionsgrupp NYHA II–IV är ett tillstånd vars symtom varierar från måttlig till mycket stor svårighetsgrad. Symtom vid hjärtsvikt beror dels på vätskeretention med andfåddhet och ödem, dels på nedsatt hjärtminutvolym med påverkan på njurfunktion och perifer cirkulation. Långvarig svår hjärtsvikt påverkar hjärnans och skelettmuskelns funktioner med ökad trötthet, nedsatt livskvalitet och ibland konfusion som följd. Farmakologisk basbehandling vid hjärtsvikt utgörs av betablockad och ACE-hämmare eller angiotensinreceptorblockerare (ARB), med eller utan tillägg av diuretika. Vid tillägg av mineralkortikoidreceptorantagonister (MRA) erhålls kompetetiv hämning av aldosteron vilket också har mild diuretisk effekt och motverkar samtidigt aktivering av renin-angiotensinsystemet (RAAS). Diuretikabehandling aktiverar RAAS och basbehandlingen är viktig både som sjukdomsmodifierande behandling och för att kunna hålla diuretikadosen så låg som möjligt.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid hjärtsvikt, NYHA II–IV, ejektionsfraktion ≤ 35 procent, trots basbehandling, ger MRA som tillägg

- en relativ riskreduktion med 21 procent, relativ risk 0,79 (95-procentigt konfidensintervall 0,66–0,95), på mortalitet jämfört med placebo (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- en relativ riskreduktion med 38 procentenheter, relativ risk 0,62 (95-procentigt konfidensintervall 0,52–0,74), på antal inläggningar

på sjukhus jämfört med placebo (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

Effekten är kliniskt relevant eftersom MRA som tillägg till basbehandling till patienter med mild hjärtsvikt NYHA I–II minskar mortalitet och återinläggning på sjukhus under en uppföljningstid på 21 månader (median). I den största randomiserade studien ingår patienter som är 55 år eller äldre. Resultaten stöds av tidigare studier med MRA i funktionsgrupper NYHA III–IV.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Mineralkortikoidreceptorblockad innebär risk för hyperkalemi. Den systematiska översikten visar att njurfunktionen inte var signifikant försämrad hos patienterna som fick mineralkortikoidreceptorblockad, relativ risk 1,35 (95-procentigt konfidensintervall 0,57–3,18) p = 0,73 och det förelåg ingen signifikant förstoring av bröstkörtlar, relativ risk 0,97 (95-procentigt konfidensintervall 0,7–2,00) p = 0,31.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en systematisk översikt [1]. Slutsatserna baseras på 3 170 personer för mortalitet och 3 384 personer för hospitalisering. Deltagarna i studierna fick mineralkortikoidreceptorantagonister alternativt placebo som tillägg till basbehandling.

Saknas någon information i studierna?

Information om livskvalitet vid tillägg av MRA till basbehandling hos patienter med hjärtsvikt saknas.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Hu, LJ, Chen, YQ, Deng, SB, Du, JL, She, Q. Additional use of an aldosterone antagonist in patients with mild to moderate chronic heart failure: a systematic review and meta-analysis. Br J Clin Pharmacol. 2013; 75(5):1202-12.

Rad: D11.01
Tillstånd: Adekvat läkemedelsbehandlad hjärtsvikt, NYHA II, ejektionsfraktion ≤ 35 procent och vänstersidigt skänkelblock
Åtgärd: CRT

Rekommendation

1	2	3	**4**	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor svårighetsgrad. Kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår är måttlig jämfört med adekvat läkemedelsbehandling.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Allvarlighetsgraden av hjärtsvikt kan klassificeras med New York Heart Association (NYHA) Functional Classification. NYHA II innebär symtom vid mer än måttlig ansträngning.

CRT, även kallad sviktpacemaker eller biventrikulär pacemaker, är en etablerad behandling vid svår hjärtsvikt och vänstersidigt skänkelblock. Behandlingens effekt är storleksmässigt jämförbar med adekvat läkemedelsbehandling och additiv till denna.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid adekvat läkemedelsbehandlad hjärtsvikt, NYHA II, ejektionsfraktion ≤ 35 procent och vänstersidigt skänkelblock ger CRT

- en absolut mortalitetsminskning i NYHA II på 3,5 procentenheter jämfört med implanterbar defibrillator (ICD) (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- ingen mortalitetsreduktion i NYHA I jämfört med ICD (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- en absolut riskreduktion på 6,6 procentenheter vad gäller andel med försämrad hjärtsvikt jämfört med ICD (starkt vetenskapligt underlag)
- en absolut ökning av ejektionsfraktionen på 3,7 procentenheter jämfört med ICD (starkt vetenskapligt underlag)
- en ökning av gångsträcka med 6,7 meter jämfört med ICD (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- en förbättrad livskvalitet med en ökning med 3,4 poäng på KCCQ-score hos patienter med vänstersidigt skänkelblock jämfört med ICD (måttligt starkt vetenskapligt underlag)

- ingen effekt på livskvalitet hos patienter utan vänstersidigt skänkelblock (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

Patienter med lindrig hjärtsvikt har positiv effekt av CRT som ger minskad mortalitet på lång sikt och minskar hjärtsviktssymtomen på kort och lång sikt. Subgruppanalyser tyder på bäst effekt vid funktionsklass NYHA II hos patienter med vänstersidigt skänkelblock. Mortalitetsreduktionen drevs av RAFT-studien som hade längst uppföljningstid (40 månader) och enbart NYHA II [1].

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

I studierna MADIT-CRT [2] och RAFT [1] implanterades ingen vänsterkammarelektrod i ICD-grupperna som fungerar som kontrollgrupp. Det var signifikant flera komplikationer i CRT-D-gruppen, 18,2 jämfört med 4 procent i ICD-gruppen. Dessa var misslyckad implantation, 6,6 jämfört med 0,1 procent, LV-elektroddislokation, 5,1 jämfört med 0 procent, hematom i dosficka, 2,5 jämfört med 1,8 procent, pneumothorax 1,5 jämfört med 0,8 procent.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår tre studier, varav två systematiska översikter och en randomiserad kontrollerad studie [3-5]. Slutsatserna baseras på 4 317 personer för mortalitet, 4 317 personer för försämrad hjärtsvikt, 2 275 personer för ejektionsfraktion, 955 personer för 6 minuters gångtest och 1 699 personer för livskvalitet. Interventionsgruppen behandlades med sviktpacemaker och defibrillator (CRT-D) medan kontrollgruppen enbart behandlades med defibrillator (ICD).

Saknas någon information i studierna?

Det saknas systematiska översikter som undersöker effekten av CRT på livskvalitet. I en substudie av MADIT-CRT påvisades signifikant bättre livskvalitet i CRT-D gruppen jämfört med ICD-gruppen. Skillnaden fanns endast i populationen med vänstersidigt skänkelblock [5].

Hälsoekonomisk bedömning

CRT som tillägg till adekvat läkemedelsbehandling jämfört med adekvat läkemedelsbehandling för patienter med mild hjärtsvikt (NYHA I–II) visade sig generera en måttlig kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (viss hälsoekonomisk evidens).

Referenser

1. Tang, AS, Wells, GA, Talajic, M, Arnold, MO, Sheldon, R, Connolly, S, et al. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. N Engl J Med. 2010; 363(25):2385-95.
2. Moss, AJ, Hall, WJ, Cannom, DS, Klein, H, Brown, MW, Daubert, JP, et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. N Engl J Med. 2009; 361(14):1329-38.

3. Adabag, S, Roukoz, H, Anand, IS, Moss, AJ. Cardiac resynchronization therapy in patients with minimal heart failure: a systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2011; 58(9):935-41.
4. Santangeli, P, Di Biase, L, Pelargonio, G, Dello Russo, A, Casella, M, Bartoletti, S, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with mild heart failure: a systematic review and meta-analysis. Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology : an international journal of arrhythmias and pacing; 2011. p. 125-35.
5. Veazie, PJ, Noyes, K, Li, Q, Hall, WJ, Buttaccio, A, Thevenet-Morrison, K, et al. Cardiac resynchronization and quality of life in patients with minimally symptomatic heart failure. J Am Coll Cardiol. 2012; 60(19):1940-4.

Rad: D12.01
Tillstånd: Adekvat läkemedelsbehandlad hjärtsvikt, NYHA III–IV, nedsatt vänsterkammarfunktion, vänstersidigt skänkelblock och sinusrytm
Åtgärd: CRT

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad. Åtgärden har effekt på viktiga effetkmått.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid sinusrytm, NYHA III–IV, nedsatt vänsterkammarfunktion, vänstersidigt skänkelblock och adekvat läkemedelsbehandling ger CRT

- minskad morbiditet, mortalitet och förbättrad livskvalitet (evidensstyrka 1).

En systematisk översikt omfattande åtta randomiserade studier med 3 380 patienter har genomförts [1]. CRT reducerade behov av sjukhusinläggningar på grund av förvärrad hjärtsvikt med 45 procent (odds ratio 0,55, 95-procentigt konfidensintervall 0,44–0,68) och minskade mortaliteten med 28 procent (odds ratio 0,72, 95-procentigt konfidensintervall 0,59–0,88). CRT förbättrade även livskvaliteten mätt med Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire med en viktad skillnad på -7,1 procent (95-procentigt konfidensintervall -2,9–11,4).

Den mest betydelsefulla studien i metaanalysen var CARE-HF [2] med efterföljande långtidsuppföljning (med 37,6 månader som medel) [3]. I huvudstudien [2] randomiserades 813 patienter med QRS-bredd på > 150 ms (89 procent) eller 120–149 ms (11 procent) med samtidiga ekokardiografiska tecken på dyssynkroni. Kombinerade händelser (död och sjukhusinläggningar) minskade med 37 procent (relativ riskreduktion) och i absoluta tal med 16 procent ($p < 0,001$). Totalmortalitet minskade relativt med 36 procent och i absoluta tal med 10 procent ($p < 0,001$). I långtidsuppföljningen kvarstod eller ökade vinsterna med CRT, motsvarande en minskning av totalmortalitet med 40 procent (odds ratio 0,60, 95-procentigt konfidensintervall 0,47–0,77). Ytterligare en metaanalys bekräftar ovanstående fynd [4].

Vilka studier ingår i granskningen?

Socialstyrelsens bedömning 2015 är att slutsatserna från 2008 kvarstår och att det därför inte finns behov av ny litteratursökning.

Hälsoekonomisk bedömning

CRT i tillägg till standardbehandling jämfört med standardbehandling vid måttlig till svår hjärtsvikt (NYHA III-IV) genererade en låg kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (god hälsoekonomisk evidens).

Referenser

1. Freemantle, N, Tharmanathan, P, Calvert, MJ, Abraham, WT, Ghosh, J, Cleland, JG. Cardiac resynchronisation for patients with heart failure due to left ventricular systolic dysfunction -- a systematic review and meta-analysis. European journal of heart failure. 2006; 8(4):433-40.
2. Cleland, JG, Daubert, JC, Erdmann, E, Freemantle, N, Gras, D, Kappenberger, L, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. N Engl J Med. 2005; 352(15):1539-49.
3. Cleland, JG, Daubert, JC, Erdmann, E, Freemantle, N, Gras, D, Kappenberger, L, et al. Longer-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure [the CArdiac REsynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial extension phase]. European Heart Journal; 2006. p. 1928-32.
4. McAlister, FA, Ezekowitz, J, Hooton, N, Vandermeer, B, Spooner, C, Dryden, DM, et al. Cardiac resynchronization therapy for patients with left ventricular systolic dysfunction: a systematic review. JAMA. 2007; 297(22):2502-14.

Rad: D13.01
Tillstånd: Adekvat läkemedelsbehandlad hjärtsvikt, NYHA III–IV, ejektionsfraktion ≤ 35 procent, vänstersidigt skänkelblock och förmaksflimmer
Åtgärd: CRT

Rekommendation

1	2	3	**4**	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad och åtgärden har effekt på viktiga effektmått. Det vetenskapliga underlaget är begränsat.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Allvarlighetsgraden av hjärtsvikt kan klassificeras med New York Heart Association (NYHA) Functional Classification. NYHA III–IV innebär symtom vid lätt till måttlig ansträngning eller i vila.

CRT, även kallad sviktpacemaker eller biventrikulär pacemaker, är en etablerad behandling vid svår hjärtsvikt och vänstersidigt skänkelblock. Behandlingens effekt är storleksmässigt jämförbar med adekvat läkemedelsbehandling och additiv till denna.

CRT har utvärderats i ett stort antal randomiserade kontrollerade studier på personer med hjärtsvikt i NYHA III–IV. En metaanalys från 2006 på 2 371 patienter utan förmaksflimmer visade en reduktion av totalmortaliteten med 29 procent [1], förbättrad NYHA-poäng med 0,5–0,8, 20 procent ökad gångsträcka vid 6 minuters gångtest, ökning av maximal syreupptagningsförmåga med 10–15 procent [2-4], minskning av akuta inläggningar på grund av hjärtsvikt med 52 procent [2] och en livskvalitetsökning enligt Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire [5]. Med ekokardiografi sågs en positiv långtidseffekt på många variabler. Reduktion av vänsterkammarens slutdiastoliska diameter med upp till 15 procent, reduktion av den slutsystoliska diametern med 26 procent och ökning av ejektionsfraktion med upp till 7 procent [2, 4, 6].

Förmaksflimmer förekommer hos 25–50 procent av patienter i NYHA III–IV [7, 8]. Patienter med förmaksflimmer och samtidigt vänstersidigt skänkelblock är oftast äldre än hjärtsviktspatienter med sinusrytm och de har mer komplicerad sjukdomsbild och betydligt sämre prognos [9]. Det saknas stora randomiserade studier av CRT hos hjärtsviktspatienter med förmaksflimmer men i praktiken har cirka 20 procent av CRT-behandlade patienter i Europa permanent förmaksflimmer [10].

En systematisk översikt med sex ingående observationsstudier, varav fyra var retrospektiva visar att His-ablation ofta krävs för att uppnå en hög andel kammarpacing och därmed positiv effekt av CRT [11]. I studien jämfördes

CRT och His-ablation med enbart CRT hos med 768 personer med förmaksflimmer.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid adekvat läkemedelsbehandlad hjärtsvikt, NYHA III–IV, ejektionsfraktion ≤ 35 procent, vänstersidigt skänkelblock och förmaksflimmer ger CRT

- en förbättring av livskvalitet med 18,8 poäng mätt med Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire jämfört med 22,9 poäng hos personer med sinusrytm (begränsat vetenskapligt underlag)
- en gynnsam klinisk effekt hos 65,5 procent (95-procentigt konfidensintervall 58,7–76,9) av patienterna jämfört med 73,3 procent (95-procentigt konfidensintervall 60,3–80,0) hos de med sinusrytm (begränsat vetenskapligt underlag).

Många personer med förmaksflimmer bör genomgå His-ablation för att få effekt av behandlingen med CRT [11].

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Patienterna tillhör en riskgrupp, och det invasiva ingreppet medför en del potentiellt allvarliga komplikationer. Den peroperativa mortaliteten är 0,3–0,5 procent. Hos 4,3 procent av patienterna ses mekaniska problem, bland annat perforation och dissektion av sinus coronarius, vätska i hjärtsäcken med eventuell tamponad och komplikationer relaterade till punktion av vena subclavia. Infektioner inom sex månader uppträder hos 1,8 procent av patienterna. Hos 6,6 procent ses elektrodrelaterade problem inom elva månader efter implantation [5].

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en systematisk översiktstudie med 7 495 personer. Den består av en liten randomiserad kontrollerad studie och 22 observationsstudier [12]. Efter översiktsstudien har en observationsstudie [13] och en subgruppsanalys av en RCT [14] publicerats, men resultatet av dessa studier förändrar inte slutsatsen som baseras på översiktstudien från 2011.

Slutsatserna baseras således på 1 545 patienter för livskvalitet och 1 663 personer för effektmåttet andel responders.

Saknas någon information i studierna?

Trots att ungefär 20 procent av alla CRT-behandlade personer i Europa har permanent förmaksflimmer [10] saknas stora randomiserade studier som jämför CRT-behandling med enbart läkemedelsbehandling för personer med förmaksflimmer. Framför allt saknas en större studie där tillräckligt hög andel biventrikulär är säkerställd.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Rivero-Ayerza, M, Theuns, DA, Garcia-Garcia, HM, Boersma, E, Simoons, M, Jordaens, LJ. Effects of cardiac resynchronization therapy on overall mortality and mode of death: a meta-analysis of randomized controlled trials. Eur Heart J. 2006; 27(22):2682-8.
2. Cleland, JG, Daubert, JC, Erdmann, E, Freemantle, N, Gras, D, Kappenberger, L, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. N Engl J Med. 2005; 352(15):1539-49.
3. Cleland, JG, Daubert, JC, Erdmann, E, Freemantle, N, Gras, D, Kappenberger, L, et al. Longer-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure [the CArdiac REsynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial extension phase]. European Heart Journal; 2006. p. 1928-32.
4. Linde, C, Leclercq, C, Rex, S, Garrigue, S, Lavergne, T, Cazeau, S, et al. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the MUltisite STimulation in cardiomyopathy (MUSTIC) study. Journal of the American College of Cardiology; 2002. p. 111-8.
5. McAlister, FA, Ezekowitz, J, Hooton, N, Vandermeer, B, Spooner, C, Dryden, DM, et al. Cardiac resynchronization therapy for patients with left ventricular systolic dysfunction: a systematic review. JAMA. 2007; 297(22):2502-14.
6. Gervais, R, Leclercq, C, Shankar, A, Jacobs, S, Eiskjaer, H, Johannessen, A, et al. Surface electrocardiogram to predict outcome in candidates for cardiac resynchronization therapy: a sub-analysis of the CARE-HF trial. European journal of heart failure; 2009. p. 699-705.
7. Gasparini, M, Auricchio, A, Metra, M, Regoli, F, Fantoni, C, Lamp, B, et al. Long-term survival in patients undergoing cardiac resynchronization therapy: the importance of performing atrio-ventricular junction ablation in patients with permanent atrial fibrillation. Eur Heart J. 2008; 29(13):1644-52.
8. Neuberger, HR, Mewis, C, van Veldhuisen, DJ, Schotten, U, van Gelder, IC, Allessie, MA, et al. Management of atrial fibrillation in patients with heart failure. Eur Heart J. 2007; 28(21):2568-77.
9. Baldasseroni, S, De Biase, L, Fresco, C, Marchionni, N, Marini, M, Masotti, G, et al. Cumulative effect of complete left bundle-branch block and chronic atrial fibrillation on 1-year mortality and hospitalization in patients with congestive heart failure. A report from the Italian network on congestive heart failure (in-CHF database). Eur Heart J. 2002; 23(21):1692-8.
10. Dickstein, K, Bogale, N, Priori, S, Auricchio, A, Cleland, JG, Gitt, A, et al. The European cardiac resynchronization therapy survey. Eur Heart J. 2009; 30(20):2450-60.
11. Ganesan, AN, Brooks, AG, Roberts-Thomson, KC, Lau, DH, Kalman, JM, Sanders, P. Role of AV nodal ablation in cardiac resynchronization in patients with coexistent atrial fibrillation and heart failure a systematic review. J Am Coll Cardiol. 2012; 59(8):719-26.

12. Wilton, SB, Leung, AA, Ghali, WA, Faris, P, Exner, DV. Outcomes of cardiac resynchronization therapy in patients with versus those without atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. Heart Rhythm. 2011; 8(7):1088-94.
13. Eisen, A, Nevzorov, R, Goldenberg, G, Kuznitz, H, Porter, A, Golovtziner, G, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with atrial fibrillation: a 2-year follow-up study. Pacing and clinical electrophysiology : PACE. 2013; 36(7):872-7.
14. Healey, JS, Hohnloser, SH, Exner, DV, Birnie, DH, Parkash, R, Connolly, SJ, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with permanent atrial fibrillation: results from the Resynchronization for Ambulatory Heart Failure Trial (RAFT). Circulation Heart failure. 2012; 5(5):566-70.

Rad: D14.01
Tillstånd: Adekvat läkemedelsbehandlad hjärtsvikt, NYHA III–IV, ejektionsfraktion ≤ 35 procent och VVI- eller DDD-pacemaker
Åtgärd: Uppgradering till CRT (vid hög andel pacing av högerkammare)

Rekommendation

1	2	3	**4**	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad. Åtgärden har effekt på viktiga effektmått.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Allvarlighetsgraden av hjärtsvikt kan klassificeras i fyra funktionsklasser med New York Heart Association (NYHA) Functional Classification. NYHA III–IV innebär symtom vid lätt till måttlig ansträngning eller i vila. Tillståndet avser patienter med kronisk hjärtsvikt i funktionsklass NYHA III–IV, ejektionsfraktion ≤ 35 procent och pågående behandling med pacemaker som stimulerar i höger kammare på bradykardiindikation. Den aktuella åtgärden är uppgradering från VVI- eller DDD-pacemaker till CRT.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid adekvat läkemedelsbehandlad hjärtsvikt, NYHA III–IV, ejektionsfraktion ≤ 35 procent och VVI- eller DDD-pacemaker ger uppgradering till CRT (vid hög andel pacing av högerkammare)

- en förbättrad funktionsklass på 0,3 till 0,6 NYHA-klasser jämfört med fortsatt konventionell pacing (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- en förbättring av livskvalitet på -3 till 22 poäng (MLWHF) jämfört med fortsatt konventionell pacing (begränsat vetenskapligt underlag)
- en förbättring av ejektionsfraktionen på 0 till 11 procent jämfört med fortsatt konventionell pacing (begränsat vetenskapligt underlag)
- en förbättrad 6 minuters gångsträcka med 62–160 meter jämfört med fortsatt konventionell pacing (begränsat vetenskapligt underlag).

Effekten bedöms vara kliniskt relevant. Uppgraderingar utgör cirka en fjärdedel av alla CRT-implantationer [1]. Ett flertal observationsstudier stödjer den positiva effekten i cross-over studierna, även vid uppföljning upp till 38 månader och en europeisk undersökning från 141 CRT-centra fann inga skillnader i klinisk effekt, mortalitet eller komplikationer mellan uppgradering eller de novo-implantation [1].

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Patienter som genomgick en uppgradering till eller ändring av en CRT-pacemaker eller ICD hade 18,7 procent komplikationer att jämföra med 11,1 procent hos patienter som genomgick en uppgradering till eller ändring av en VVI-pacemaker eller ICD till en DDD-pacemaker eller ICD [2].

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår fyra randomiserade kontrollerade studier (cross-over design) [3-6]. Slutsatserna baseras på 121 personer för livskvalitet, 121 personer för NYHA-klass, 131 personer för ejektionsfraktion och 54 personer för 6 minuters gångsträcka.

Samtliga studiepatienter behandlades med en uppgradering från sedvanlig bradykardipacemaker till CRT inklusive implantation av LV-elektrod (LV = left ventricle). Enligt cross-over design randomiserades studiedeltagarna till behandling med CRT eller fortsatt högerkammarpacing. Efter fullförd behandlingsperiod ändrades programmeringen till den andra behandlingen.

Saknas någon information i studierna?

Mortalitetsstudier saknas och det finns inte någon stor randomiserad studie.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Dickstein, K, Bogale, N, Priori, S, Auricchio, A, Cleland, JG, Gitt, A, et al. The European cardiac resynchronization therapy survey. Eur Heart J. 2009; 30(20):2450-60.
2. Poole, JE, Gleva, MJ, Mela, T, Chung, MK, Uslan, DZ, Borge, R, et al. Complication rates associated with pacemaker or implantable cardioverter-defibrillator generator replacements and upgrade procedures: results from the REPLACE registry. Circulation. 2010; 122(16):1553-61.
3. Höijer, CJ, Meurling, C, Brandt, J. Upgrade to biventricular pacing in patients with conventional pacemakers and heart failure: a double-blind, randomized crossover study. Europace. 2006; 8(1):51-5.
4. Leclercq, C, Cazeau, S, Lellouche, D, Fossati, F, Anselme, F, Davy, JM, et al. Upgrading from single chamber right ventricular to biventricular pacing in permanently paced patients with worsening heart failure: The RD-CHF Study. Pacing and clinical electrophysiology : PACE. 2007; 30 Suppl 1:S23-30.
5. van Geldorp, IE, Vernooy, K, Delhaas, T, Prins, MH, Crijns, HJ, Prinzen, FW, et al. Beneficial effects of biventricular pacing in chronically right ventricular paced patients with mild cardiomyopathy. Europace. 2010; 12(2):223-9.
6. Delnoy, PP, Ottervanger, JP, Vos, DH, Elvan, A, Misier, AR, Beukema, WP, et al. Upgrading to biventricular pacing guided by pressure-volume loop analysis during implantation. J Cardiovasc Electrophysiol. 2011; 22(6):677-83.

Rad: D15.01
Tillstånd: Hjärtsvikt, NYHA III–IV, hos person som har eller ska få CRT
Åtgärd: ICD som tillägg

Rekommendation

1	2	3	4	5	**6**	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad. Det saknas direkta jämförelser mellan enbart CRT och CRT med ICD som tillägg, men det finns betydande klinisk erfarenhet av att detta alternativ är lämpligt för vissa patienter.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Allvarlighetsgraden av hjärtsvikt kan klassificeras i fyra funktionsklasser med New York Heart Association (NYHA) Functional Classification. NYHA III–IV innebär symtom vid lätt till måttlig ansträngning eller i vila. Tillstånd-

och åtgärdsparet belyser övervägande av tillägg av ICD (CRT-D) hos patienter med hjärtsvikt, NYHA III–IV, som har eller planeras få CRT.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid hjärtsvikt, NYHA III–IV, hos person som har eller ska få CRT ger implanterbar defibrillator (ICD) som tillägg

- ingen effekt på mortalitet jämfört med sviktpacemaker utan defibrillatorfunktion (CRT-P) (begränsat vetenskapligt underlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Inga data finns på komplikationsfrekvensen vid tillägg av ICD till CRT.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en metaanalys av tolv randomiserade kontrollerade studier. Det finns dock ingen studie som direkt jämför effekten av CRT-P och sviktpacemaker och defibrillator (CRT-D). Lam, 2007 [1] använder Bayesiansk analys för att kompensera denna brist. Slutsatserna baseras på 8 907 personer för effektmåttet mortalitet.

Interventionsgruppen behandlades med sviktpacemaker och defibrillator (CRT-D), ”kontrollgruppen” med endast sviktpacemaker (CRT-P). Subgruppsanalys av patienter i NYHA III–IV (n = 4 319) visade liknande resultat.

Saknas någon information i studierna?

Direkt jämförelse av defibrillatorfunktion i tillägg till ren sviktpacemaker saknas.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Lam, SK, Owen, A. Combined resynchronisation and implantable defibrillator therapy in left ventricular dysfunction: Bayesian network meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ. 2007; 335(7626):925.

Rad: D16.01
Tillstånd: ICD-behandlad person i livets slutskede
Åtgärd: Ställningstagande till inaktivering av chockfunktionen vid ICD-behandling

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad. Åtgärden är en viktig palliativ åtgärd och det föreligger starka etiska skäl för att utföra den.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Patienter med en hög risk för allvarlig hjärtrusning eller de som har drabbats av livshotande hjärtrytmrubbning kan behandlas med en implanterbar defibrillator (ICD) för att förebygga plötslig död. En ICD kan vid en allvarlig hjärtrusning bryta densamma med antingen smärtfri pacemakerstimulering eller vid behov med en defibrilleringschock. Behandlingen är effektiv och har blivit vanligare under senare år även om Sverige ligger efter i implantationsfrekvens jämfört med många länder i Europa samt USA. I Sverige fanns det under 2013 mer än 8 000 ICD-patienter.

Eftersom ICD-behandling skyddar mot plötslig död innebär det att patienterna överlever längre och ofta avlider i en kronisk sjukdom där hjärtsvikt är den vanligaste dödsorsaken. I en studie av 822 konsekutiva ICD-patienter uppskattade man utifrån journalanteckningar att 16 procent avled av arytmi och 39 procent avled i en kardiell död (ej arytmirelaterad) [1]. Under utvärderingen avled 225 patienter med en årlig mortalitet på 7,6 procent. Elektrisk storm (3 ventrikeltakykardier eller ventrikelflimmer/24 timmar) förekom hos 16 av 22 patienter med tillgängliga data.

Det finns en risk att patienterna får chocker i livets slutskede som inte är till gagn för individen utan förlänger lidandet samt kan bidra till smärta och oro. I ett svenskt material på mer än 800 patienter har man uppskattat den årliga risken för onödig chock till 2,4 procent.

Eftersom terapierna inte kan avbrytas av patienten själv är det viktigt att han eller hon är delaktig i beslutet om behandlingen. Det är också viktigt att patienten inkluderas tidigt i en diskussion om inaktivering av ICD:n när livets slut närmar sig. Detta för att minska risken för upprepade chocker och därmed berövas en ”fridfull” död. Det är viktigt att diskussion och patientens delaktighet sker med hänsyn till patientens integritet och med respekt för individen. Patienten ska informeras om att ICD-behandlingen kan avbrytas närhelst han eller hon önskar.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Hos en ICD-behandlad person i livets slutskede ger inaktivering av defibrillatorns chockfunktion en möjlighet att inte drabbas av smärtsamma chocker när döden närmar sig. Effekten bedöms som kliniskt relevant.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Att inaktivera en ICD i livets slutskede har inga kända biverkningar eller oönskade effekter. Det finns dock en möjlighet att patienterna inte önskar diskutera frågan eller saknar tillräcklig kunskap för att kunna ta ett initierat beslut.

Vilka studier ingår i granskningen?

Socialstyrelsen fann inga studier som utvärderade den aktuella åtgärden. Dock identifierades fyra studier som aktualiserade frågeställningen. I den första studien erbjöds 136 anhöriga till avlidna ICD-patienter att delta i en telefonintervju angående förekomst och tidpunkt för inaktivering av ICD:n i livets slutskede [2]. Anhöriga till 100 patienter (74 procent) valde att delta. Man fann att inaktivering hade diskuterats med 27 patienter och det skedde framför allt de sista dagarna i patientens liv. Familjemedlemmar rapporterade att 27 patienter hade fått en chock den sista månaden i livet varav 8 patienter hade fått en chock från sin ICD minuterna innan sin död. Patienterna hade en medianålder på 76,2 år vid dödsfallet. Många hade ett flertal bakomliggande sjukdomar såsom hjärtsvikt (81 patienter), stroke (22 patienter) och metastaserande cancer (6 patienter).

I en studie från 2006 presenteras retrospektiva journaldata från 63 ICD-behandlade patienter som avlidit [3]. I grupp 1, hade 20 patienter en identifierad terminal sjukdom och samtliga dessa fick chockterapierna inaktiverade på sin ICD inom 24 timmar från beslut om palliativ vård. Grupp 2 bestod av 43 patienter med chockerna aktiva. I grupp 1 fick 15 procent chock under de sista 30 dagarna som föregick döden och 20 procent chock under de sista 90 dagarna medan i grupp 2 fick 21 procent respektive 28 procent chock. Ingen avläsning av ICD-dosorna redovisas.

I en substudie till MADIT II-studien genomfördes en journalgranskning retrospektivt av 98 avlidna patienter med ICD-behandling [4]. Man delade in dödsfallen i tre grupper där grupp 1 (15 procent) hade ICD-dosan inaktiverad, grupp 2 (37 procent) utgjordes av ”Hospice-patienter” eller patienter med behandlingsbegränsningar och beslut att avstå från hjärt-lungräddning men ICD-dosan var fortfarande aktiv samt grupp 3 (48 procent) där varken behandlingsbegränsningar var uttalade eller ICD-dosan inaktiverad. Motsvarande 3 procent av patienterna från grupp 2 och 19 procent av patienterna i grupp 3 fick chock under sista 24 timmarna i livet.

Under 2014 publicerades en rapport med data från 125 explanterade ICD-dosor från avlidna patienter [5]. Arytmiförekomst och chocker avlästes från ICD:n och redovisades för de sista 24 timmarna. Man fann att 31 procent av patienterna fick chocker under sista dygnet i livet och 24 procent hade en elektrisk storm. Mer än hälften av patienterna (52 procent) hade behandlingsbegränsningar och beslut att avstå från extern hjärt-lungräddning, trots detta

var 65 procent av chockterapierna på för intern defibrillering. Av patienterna som fick ICD-chocker under sista dygnet fick 14 patienter 1–2 chocker, 17 patienter ≥ 3 chocker och 10 patienter fick > 10 chocker.

Saknas någon information i studierna?

Det saknas studier som beskriver effekten av att patienter tar ställning till inaktivering av chockfunktionen vid ICD-behandling.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Duray, GZ, Schmitt, J, Richter, S, Israel, CW, Hohnloser, SH. Arrhythmic death in implantable cardioverter defibrillator patients: a long-term study over a 10 year implantation period. Europace. 2009; 11(11):1462-8.
2. Goldstein, NE, Lampert, R, Bradley, E, Lynn, J, Krumholz, HM. Management of implantable cardioverter defibrillators in end-of-life care. Annals of internal medicine. 2004; 141(11):835-8.
3. Lewis, WR, Luebke, DL, Johnson, NJ, Harrington, MD, Costantini, O, Aulisio, MP. Withdrawing implantable defibrillator shock therapy in terminally ill patients. The American journal of medicine. 2006; 119(10):892-6.
4. Sherazi, S, McNitt, S, Aktas, MK, Polonsky, B, Shah, AH, Moss, AJ, et al. End-of-life care in patients with implantable cardioverter defibrillators: a MADIT-II substudy. Pacing and clinical electrophysiology : PACE. 2013; 36(10):1273-9.
5. Kinch Westerdahl, A, Sjoblom, J, Mattiasson, AC, Rosenqvist, M, Frykman, V. Implantable cardioverter-defibrillator therapy before death: high risk for painful shocks at end of life. Circulation. 2014; 129(4):422-9.

Rad: D17.01
Tillstånd: Hjärtsvikt, NYHA III–IV, i väntan på hjärttransplantation
Åtgärd: Mekaniskt vänsterkammarstöd som brygga till transplantation

Rekommendation

1	2	3	4	**5**	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt. Det är dock en mycket hög risk att patienten dör eller försämras i sitt allmäntillstånd i väntan på transplantation om åtgärden inte utförs.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Allvarlighetsgraden av hjärtsvikt kan klassificeras i fyra funktionsklasser med New York Heart Association (NYHA) Functional Classification. NYHA III–IV innebär symtom vid lätt till måttlig ansträngning eller i vila.

Svår progredierande hjärtsvikt är ett tillstånd med mycket dålig prognos där mekaniskt vänsterkammarstöd (LVAD – left ventricular assist device) har utvecklats som behandlingsalternativ. Pumparna som är batteridrivna och helt implanterbara (med reservation för strömförsörjning), tar blod från vänster kammare och pumpar in det i aorta ascendens. Implantationen görs via sternotomi och med hjärt-lungmaskin. Utvecklingen har gått mot mindre pumpar och den senaste generationens pumpar skapar ett kontinuerligt blodflöde till skillnad från äldre pumpar som hade ett pulsatilt flöde.

Det initiala användningsområdet för LVAD var hos patienter som väntade på hjärttransplantation. De har sedermera börjat användas för långtidsbehandling hos patienter som har kontraindikationer för transplantation. Ett fåtal patienter har reversibla tillstånd där man efter en tid kan operera bort vänsterassisten. Den för frågeställningen aktuella åtgärden är LVAD som brygga inför hjärttransplantation.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av mekaniskt vänsterkammarstöd som brygga till hjärttransplantation på dödlighet vid hjärtsvikt, NYHA III–IV, i väntan på hjärttransplantation.

Det saknas studier som tydligt jämför enbart adekvat medicinsk behandling med LVAD som brygga i väntan på transplantation. Däremot finns observationsstudier som visar på likvärdiga resultat i efterförloppet till transplantation [1-3]. Det finns även resultat som talar för en förbättrad

livskvalitet och funktionsnivå efter implantation av LVAD inför transplantation [3].

Frågan kring ”bridge-behandling” berör både kliniska och logistiska funktioner, där tid i sökandet efter en lämplig hjärtdonator blir en faktor att ta hänsyn till i relation till sjukdomens förlopp. Uttrycket ”bridge to decision” (”bridge to candidacy”) har även relevans i detta avseende. Frågorna berör dessutom tekniska detaljer kring cirkulationsstöd under kortare (ECMO) eller längre tid (LVAD). Sammantaget bidrar dessa förhållanden till en heterogen bild kring LVAD som brygga inför transplantation.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Det finns ett flertal allvarliga komplikationer till behandling med mekaniskt vänsterkammarstöd, dels relaterade till själva implantationen dels förknippat med pågående behandling. De perioperativa komplikationerna är framför allt blödningsproblematik, respiratorisk svikt, arytmier, njursvikt och högersvikt. De huvudsakliga komplikationerna på lång sikt är tromboembolism inklusive stroke, infektioner och pumpdysfunktion.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår tre systematiska översikter. Två av översikterna analyserar överlevnaden efter transplantation för patienter som erhållit vänsterkammarstöd jämfört med de som enbart haft medicinsk behandling fram till transplantation [1, 2]. I dessa studier uttalar man sig inte om effekterna under väntetiden fram till transplantation. I den tredje systematiska översikten refereras 40 observationsstudier kring överlevnad och hälsoekonomi efter implantation med LVAD som bridge [3]. De underliggande studierna bedömdes vara av måttlig kvalitet eller sämre. Åter påtalas att studierna saknar information om utfall fram till transplantation för jämförelse mellan enbart bästa medicinska behandling och mekaniskt kammarstöd. Slutsatsen gör att det inte går att uttala sig om behandlingseffekten med LVAD [3].

Saknas någon information i studierna?

Det saknas randomiserade studier som jämför enbart adekvat medicinsk läkemedelsbehandling och LVAD i förloppet fram till transplantation.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Alba, AC, McDonald, M, Rao, V, Ross, HJ, Delgado, DH. The effect of ventricular assist devices on long-term post-transplant outcomes: a systematic review of observational studies. European journal of heart failure. 2011; 13(7):785-95.
2. Urban, M, Pirk, J, Dorazilova, Z, Netuka, I. How does successful bridging with ventricular assist device affect cardiac transplantation outcome? Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2011; 13(4):405-9.
3. Sutcliffe, P, Connock, M, Pulikottil-Jacob, R, Kandala, NB, Suri, G, Gurung, T, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of second-

and third-generation left ventricular assist devices as either bridge to transplant or alternative to transplant for adults eligible for heart transplantation: systematic review and cost-effectiveness model. Health Technol Assess. 2013; 17(53):1-499, v-vi.

Rad: D18.01
Tillstånd: Hjärtsvikt, NYHA III–IV, trots adekvat läkemedelsbehandling hos person som inte är lämpad för hjärttransplantation
Åtgärd: Mekaniskt vänsterkammarstöd som permanent behandling

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad. Alternativa behandlingar saknas. En stor randomiserad studie planeras.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Allvarlighetsgraden av hjärtsvikt kan klassificeras i fyra funktionsklasser med New York Heart Association (NYHA) Functional Classification. NYHA III–IV innebär symtom vid lätt till måttlig ansträngning eller i vila.

Svår progredierande hjärtsvikt är ett tillstånd med mycket dålig prognos där mekaniska vänsterkammarstöd (LVAD – left ventricular assist device) utvecklats som behandlingsalternativ. Pumparna som är batteridrivna och helt implanterbara (med reservation för strömförsörjning), tar blod från vänster kammare och pumpar in det i aorta. Implantationen innebär en operation med vissa risker hos en ofta skör patient. Utvecklingen går mot mindre pumpar och enklare operationer, och den senaste generationen pumpar skapar ett kontinuerligt blodflöde till skillnad från äldre pumpar som hade ett pulsatilt flöde.

Det initiala användningsområdet för LVAD var hos patienter som väntade på hjärttransplantation, så kallad kallat ”bridge-behandling”. Indikationen har sedermera vidgats till långtidsbehandling hos patienter med kontraindikationer för transplantation, så kallad permanent behandling eller destinationsbehandling. Ett fåtal patienter har reversibla tillstånd där man efter en tid kan operera bort vänsterkammarstödet. Den för frågeställningen aktuella åtgärden är mekaniska vänsterkammarstöd som permanent behandling (permanent LVAD).

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid hjärtsvikt, NYHA III–IV, trots adekvat läkemedelsbehandling hos person som inte är lämpad för hjärttransplantation ger

- mekaniskt vänsterkammarstöd med pulsatilt flöde en absolut förbättring med 27 procentenheter på tolv månaders överlevnad jämfört med enbart medicinsk behandling (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- mekaniskt vänsterkammarstöd med kontinuerligt flöde en absolut förbättring med 13 procentenheter jämfört med LVAD med pulsatilt flöde (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- mekaniskt vänsterkammarstöd med pulsatilt flöde ingen effekt på 24 månaders överlevnad jämfört med enbart medicinsk behandling (begränsat vetenskapligt underlag)
- mekaniskt vänsterkammarstöd med kontinuerligt flöde en absolut förbättring med 34 procentenheter på 24 månaders överlevnad jämfört med LVAD med pulsatilt flöde (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- mekaniskt vänsterkammarstöd med kontinuerligt flöde en absolut förbättring med 36 procentenheter på en kombinationseffekt av överlevnad i 24 månader utan invalidiserande stroke, borttagande eller utbyte av LVAD eller brådskande hjärttransplantation jämfört med LVAD med pulsatilt flöde (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- mekaniskt vänsterkammarstöd med pulsatilt flöde som destinationsbehandling en positiv effekt på livskvalitet (SF-36) jämfört med enbart medicinsk behandling (begränsat vetenskapligt underlag)
- mekaniskt vänsterkammarstöd med kontinuerligt flöde som destinationsbehandling en positiv effekt på livskvalitet (LHFQ) jämfört med LVAD med pulsatilt flöde (begränsat vetenskapligt underlag)
- mekaniskt vänsterkammarstöd med pulsatilt flöde som destinationsbehandling fler komplikationer jämfört med enbart medicinsk behandling (begränsat vetenskapligt underlag).
- mekaniskt vänsterkammarstöd med kontinuerligt flöde som destinationsbehandling färre komplikationer jämfört med LVAD med pulsatilt flöde (begränsat vetenskapligt underlag).

Det finns i dag inte vetenskapligt underlag för att uttala sig om eventuella subgruppers ökade eller minskade nytta av mekaniskt vänsterkammarstöd som permanent behandling.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Det finns ett flertal allvarliga komplikationer till behandling med mekaniskt vänsterkammarstöd, dels förekommande i anslutning till själva implantationen, dels i efterförloppet. De perioperativa komplikationerna avser i första

hand blödningsproblematik, respiratorisk svikt, arytmier, njursvikt och högersvikt. De huvudsakliga komplikationerna på lång sikt utgörs av tromboembolism inklusive stroke, infektioner och pumpdysfunktion.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår fyra studier, varav en systematisk översikt, två randomiserade kontrollerade studier och en registerstudie. Slutsatserna baseras på de två randomiserade studierna [1, 2]. Översikten och registerstudien bidrar dock med en helhetsbild till frågeställningen. Den randomiserade kontrollerade studien av Rose et al. [1] är den enda funna studien där man jämfört LVAD (HeartMate XVE, första generationens pumpar med pulsatilt flöde) som destinationsbehandling med enbart medicinsk behandling. Eftersom denna studie visade på en god effekt av behandling med LVAD, finns ett etiskt hinder till ytterligare studier där man jämför enbart medicinsk behandling mot nyare generationers LVAD. I stället granskas en RCT där man jämför behandling med HeartMate XVE med pulsatilt flöde mot den nyare HeartMate II med kontinuerligt flöde [2].

Den systematiska översikten [3] grundar sina slutsatser framför allt på studien av Slaughter et al. [2] samt på registerstudier. Registerstudierna utgörs bland annat av en sentida årliga rapport ur det amerikanska LVAD-registret (INTERMACS). Delvis samma patienter förekommer i registerstudien utförd av Kirklin et al. [4].

Resultat från registerstudien [4] och den systematiska översikten [3] bidrar till en helhetsbild kring frågeställningen. Registerstudierna har fördelen att även inkludera och redovisa resultat från senare år. De randomiserade studierna baserar sina konklusioner på förhållandevis äldre teknik och operationer. Detta är av betydelse eftersom utvecklingen inom teknik och kirurgi är stor inom området.

Saknas någon information i studierna?

Det saknas studier som jämför enbart medicinsk behandling med de senaste generationernas vänsterkammarstöd.

Hälsoekonomisk bedömning

Mekaniskt vänsterkammarstöd (LVAD), den nya generationens LVAD med kontinuerligt flöde, jämfört med adekvat läkemedelsbehandling vid hjärtsvikt för patienter med hög mortalitetsrisk (NYHA IV), genererade en mycket hög kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (viss hälsoekonomisk evidens).

Referenser

1. Rose, EA, Gelijns, AC, Moskowitz, AJ, Heitjan, DF, Stevenson, LW, Dembitsky, W, et al. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. N Engl J Med. 2001; 345(20):1435-43.
2. Slaughter, MS, Rogers, JG, Milano, CA, Russell, SD, Conte, JV, Feldman, D, et al. Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. N Engl J Med. 2009; 361(23):2241-51.
3. Rector, TS, Taylor, BC, Greer, N, Rutks, I, Wilt, TJ. Use of Left Ventricular Assist Devices as Destination Therapy in End-Stage

Congestive Heart Failure: A Systematic Review. Washington DC: Department of Veterans Affairs Evidence-based Synthesis Program Reports; 2012.
4. Kirklin, JK, Naftel, DC, Pagani, FD, Kormos, RL, Stevenson, L, Miller, M, et al. Long-term mechanical circulatory support (destination therapy): on track to compete with heart transplantation? The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. 2012; 144(3):584-603; discussion 597-8.

Rad: D19.01
Tillstånd: Hjärtsvikt, NYHA III–IV, trots adekvat läkemedelsbehandling och CRT om indicerat
Åtgärd: Upprepade levosimendanbehandlingar som tillägg

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt på viktiga effektmått och studier pågår.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Hjärtsvikt i funktionsgrupp NYHA I–IV (NYHA = New York Heart Association) är ett tillstånd vars symtom varierar från lindrig till mycket stor svårighetsgrad. Symtom vid hjärtsvikt beror dels på vätskeretention med andfåddhet och ödem, dels på nedsatt hjärtminutvolym med påverkan på njurfunktion och perifer cirkulation. Långvarig svår hjärtsvikt påverkar hjärnans och skelettmuskelns funktioner med ökad trötthet, nedsatt livskvalitet och ibland konfusion som följd. Farmakologisk basbehandling vid hjärtsvikt utgörs av betablockad och ACE-hämmare eller angiotensinreceptorblockerare (ARB), med eller utan tillägg av diuretika. Diuretikabehandling aktiverar renin-angiotensinsystemet (RAAS) och basbehandlingen är viktig både som sjukdomsmodifierande behandling och för att kunna hålla diuretikadosen så låg som möjligt.

Tillståndet som den här frågeställningen rör är kronisk hjärtsvikt i funktionsgrupp NYHA III–IV med svåra symtom, upprepade vårdtillfällen och sänkt livskvalitet på grund av hjärtsvikt trots basbehandling och aldostronantagonister i tolerabla doser och med CRT-behandling prövad om sådan indikation förelegat.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten på mortalitet och symtomlindring av upprepade levosimendanbehandlingar som tillägg vid hjärtsvikt, NYHA III–IV, trots adekvat läkemedelsbehandling och CRT om indicerat.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

I de två granskade studierna rapporterades inga skillnader i oönskade bieffekter mellan grupperna. Andra studier har rapporterat en möjlig risk för oönskad hypotoni.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår två små randomiserade studier [1, 2]. Slutsatserna baseras på 113 personer för mortalitet och 50 personer för symtomlindring.

I en liten randomiserad studie av patienter med kronisk hjärtsvikt i NYHA III–IV gav upprepad intravenös infusion med levosimendan lägre mortalitet (8 procent) jämfört med ingen tilläggsbehandling (32 procent), $p < 0,05$ [1].

I samma studie noterades symtomlindring med minskad trötthet och dyspné i den levosimendanbehandlade gruppen (65 procent jämfört med 20 procent, $p < 0,01$). Uppföljningstiden var sex månader och behandling gavs 1 gång per månad under 24 timmar i dosen 0,1–0,2 ug/kg/min.

I en annan liten randomiserad studie jämfördes patienter i NYHA IV som behandlades med 6 timmars infusion varje vecka med levosimendan, dobutamin eller levosimendan och dobutamin i kombination [2]. Död eller behov av akut vänsterkammarpump vid uppföljning efter sex månader var signifikant lägre i gruppen som enbart behandlades med levosimendan jämfört med grupperna som fick dobutamin ($p = 0,037$) eller levosimendan och dobutamin i kombination ($p = 0,009$).

Med endast två små randomiserade studier med olika upplägg och doseringar för levosimendan bedöms det vetenskapliga underlaget som otillräckligt även om mortalitetsvinst redovisas i båda studierna.

För närvarande pågår en ny placebokontrollerad randomiserad kontrollerad studie med upprepad levosimendanbehandling under tolv månader.

Saknas någon information i studierna?

Ingen relevant information saknas i studierna.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar, eftersom Socialstyrelsen har sökt efter hälsoekonomiskt underlag men inte funnit något relevant material.

Referenser

1. Mavrogeni, S, Giamouzis, G, Papadopoulou, E, Thomopoulou, S, Dritsas, A, Athanasopoulos, G, et al. A 6-month follow-up of intermittent levosimendan administration effect on systolic function, specific activity questionnaire, and arrhythmia in advanced heart failure. Journal of cardiac failure. 2007; 13(7):556-9.
2. Bonios, MJ, Terrovitis, JV, Drakos, SG, Katsaros, F, Pantsios, C, Nanas, SN, et al. Comparison of three different regimens of intermittent inotrope infusions for end stage heart failure. Int J Cardiol. 2012; 159(3):225-9.

Rad: D20.01
Tillstånd: Akut svår hjärtsvikt
Åtgärd: Levosimendan som inotrop engångsbehandling

Rekommendation

1	2	3	**4**	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad. Åtgärden har effekt på viktiga effektmått och kostnaden per vunnet kvalitetjusterat levnadsår är låg jämfört med dobutamin.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Akut svår hjärtsvikt, nydebuterad eller försämrad kronisk hjärtsvikt, med pågående behandling och av varierande etiologi, där tillståndet innebär cirkulatorisk instabilitet och hotande eller pågående lungödem, minskad diures och behov av inotrop behandling.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid akut svår hjärtsvikt ger levosimendan som inotrop engångsbehandling

- en absolut effekt på 5,8 procentenheter på mortalitet jämfört med placebo eller andra inotropa läkemedel (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- färre inläggningar på sjukhus, viktad medelskillnad -1,31 (95-procentigt konfidensintervall -1,95–0,31), jämfört med placebo eller andra inotropa läkemedel (begränsat vetenskapligt underlag).

Störst nytta föreligger vid kranskärlskirurgi (CABG) och hjärtsvikt på grund av ischemisk hjärtsjukdom och vid samtidigt betablockadbehandling. Uppföljningstiden är oftast 30 dagar eller kortare, med infusionstid 24 timmar och dos 0,1 ug/kg/min samt bolusdos.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Den systematiska översikten visar en tendens till ökad hypotoni i levosimendangruppen, dock ej statistiskt signifikant.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en systematisk översikt omfattande 45 randomiserade studier [1]. Slutsatserna baseras på 5 480 personer för mortalitet och 2 654 personer för tid på sjukhus.

Interventionsgruppen fick behandling med intravenös infusion av levosimendan oftast under 24 timmar, i vissa studier endast under 6 timmar. Den vanligaste dosen var 0,1 ug/kg/min samt bolusdos. Detta jämfördes med annan inotropi vanligen dobutamin och i 25 av 45 studier mot placebo. Mortalitetsvinst visades i metaanalysen och bekräftades i CABG-gruppen och i de placebokontrollerade studierna.

Saknas någon information i studierna?

Data rörande livskvalitet och symtomlindring ingår inte i metaanalyserna.

Hälsoekonomisk bedömning

Intravenös behandling med levosimendan i 24 timmar jämfört med dobutamin för patienter med svår hjärtsvikt (NYHA III–IV) genererade en låg kostnad per vunnet levnadsår (viss hälsoekonomisk evidens).

Referenser

1. Landoni, G, Biondi-Zoccai, G, Greco, M, Greco, T, Bignami, E, Morelli, A, et al. Effects of levosimendan on mortality and hospitalization. A meta-analysis of randomized controlled studies. Crit Care Med. 2012; 40(2):634-46.

Rad: D21.01
Tillstånd: Hjärtsvikt med bevarad ejektionsfraktion
Åtgärd: Specifik läkemedelsbehandling (ACE-hämmare, angiotensinreceptorblockerare, mineralkortikoidreceptorantagonister)

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	**9**	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor svårighetsgrad. Åtgärden har ingen effekt på viktiga effektmått.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Hjärtsvikt i funktionsgrupp NYHA II–IV (NYHA = New York Heart Association) är ett tillstånd vars symtom varierar från måttlig till mycket stor svårighetsgrad. Symtom vid hjärtsvikt beror dels på vätskeretention med andfåddhet och ödem, dels på nedsatt hjärtminutvolym med påverkan på njurfunktion och perifer cirkulation. Långvarig svår hjärtsvikt påverkar hjärnans och skelettmuskelns funktioner med ökad trötthet, nedsatt livskvalitet och ibland konfusion som följd. Symtom på hjärtsvikt förekommer vid både nedsatt och bevarad ejektionsfraktion. Vid hjärtsvikt med bevarad ejektionsfraktion förekommer ofta förmaksflimmer och hypertoni. Kunskapsläget för behandling av hjärtsvikt med bevarad ejektionsfraktion är fortfarande svagt. Adekvat behandling av blodtryck och god frekvensreglering av förmaksflimmer liksom ställningstagande till antikoagulation är viktigt.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid hjärtsvikt med bevarad ejektionsfraktion har specifik läkemedelsbehandling

- ingen effekt på mortalitet jämfört med ingen behandling (begränsat vetenskapligt underlag)
- ingen effekt på hospitalisering jämfört med placebo (begränsat vetenskapligt underlag)
- ingen effekt på arbetsförmåga jämfört med placebo (begränsat vetenskapligt underlag)
- en förbättrad diastolisk funktion mätt som E/e` på ekokardiografi, -1,5 (95-procentigt konfidensitervall -2,0 till -0,9) jämfört med placebo (begränsat vetenskapligt underlag)

- ingen effekt på en sammanslagen endpoint av kardiovaskulär död, hjärtstillestånd och sjukhusvård på grund av hjärtsvikt jämfört med placebo (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

Det saknas kliniskt relevanta effekter för behandling med blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS-blockad) vid hjärtsvikt med bevarad ejektionsfraktion även om det finns en trend till minskat behov av sjukhusvård och viss förbättring av diastolisk funktion i form av remodullering av hjärtmuskeln och minskad vänsterkammarmassa korrigerat för lägre blodtryck hos MRA-behandlade patienter [1].

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Det finns risk för hyperkalemi och sänkt glomerulär filtration vid behandling med ACE-hämmare, angiotensinreceptorblockerare (ARB) och mineralkortikoidreceptorantagonister (MRA).

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår tre studier, varav en är systematisk översikt (omfattande fem randomiserade studier och sju observationsstudier) [2], och två är randomiserade kontrollerade studier [1, 3]. Slutsatserna baseras på 14 704 personer för mortalitet och behov av ökad sjukhusvård samt 422 personer för arbetsförmåga och förbättrad diastolisk funktion.

Interventionsgrupperna fick behandling med ACE-hämmare, ARB eller MRA och kontrollgrupperna fick placebo.

Saknas någon information i studierna?

Ingen relevant information saknas i studierna.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Edelmann, F, Wachter, R, Schmidt, AG, Kraigher-Krainer, E, Colantonio, C, Kamke, W, et al. Effect of spironolactone on diastolic function and exercise capacity in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the Aldo-DHF randomized controlled trial. JAMA. 2013; 309(8):781-91.
2. Agarwal, V, Briasoulis, A, Messerli, FH. Effects of renin-angiotensin system blockade on mortality and hospitalization in heart failure with preserved ejection fraction. Heart Fail Rev. 2013; 18(4):429-37.
3. Pitt, B, Pfeffer, MA, Assmann, SF, Boineau, R, Anand, IS, Claggett, B, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med. 2014; 370(15):1383-92.

Rad: D22.01
Tillstånd: Pulmonell hypertension
Åtgärd: Fysisk träning inom hjärtrehabilitering

Rekommendation

1	2	3	4	**5**	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad och åtgärden har effekt på arbetskapacitet. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för viktiga effektmått.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Pulmonell hypertension definieras som ett medeltryck i lungpulsådern på > 25 mmHg i vila eller > 30 mmHg under arbete. Tillståndet resulterar i stor negativ påverkan på den fysiska prestationsförmågan och livskvaliteten. Fysisk träning innebär regelbunden individanpassad fysisk träning utprovad av sjukgymnast i syfte att öka fysisk prestationsförmåga speciellt avseende maximal syreupptagning, arbetskapacitet och gångsträcka samt muskelfunktion.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid pulmonell hypertension ger fysisk träning inom hjärtrehabilitering

- en förbättring med 0,9–1,7 ml x kg^{-1} x min^{-1} av arbetskapaciteten uppmätt som VO_{2peak} jämfört med kontrollgrupp som inte utförde fysisk träning (begränsat vetenskapligt underlag)
- en förbättring av arbetskapacitet med 16–19 watt mätt som max watt jämfört med kontrollgrupp som inte utförde fysisk träning (begränsat vetenskapligt underlag)
- en förbättring av arbetskapacitet med 44–111 watt mätt som gångsträcka jämfört med kontrollgrupp som inte utförde fysisk träning (måttligt vetenskapligt underlag)
- en förbättring av muskelsyrka i quadriceps med 12 Nm och uthållighet i quadriceps med 45 sekunder (begränsat vetenskapligt underlag).

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av fysisk träning inom hjärtrehabilitering på mortalitet, livskvalitet och muskelfunktion vid pulmonell hypertension.

Effekten avseende arbetskapacitet; $VO_{2max,}$ watt och gångsträcka av fysisk träning vid pulmonell hypertension är av stor klinisk betydelse och i samma

relativa storleksordning som vid fysisk träning av friska personer. Denna effekt har stor betydelse för patientens fysiska funktion. Effekten av fysisk träning kvarstår så länge fysisk träning bedrivs regelbundet.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår sju [1-7], studier, varav tre är randomiserade kontrollerade studier och tre är observationsstudier. Slutsatserna baseras på 35 personer för mortalitet, 83 personer för livskvalitet, 19 personer för muskelstyrka, samt för arbetskapacitet, 83 personer för VO_{2max}, 83 personer för watt och 103 personer för gångsträcka.

Saknas någon information i studierna?

Fysisk träning inom hjärtrehabilitering vid pulmonell hypertension är sparsamt studerat. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt på viktiga effektmått som mortalitet, livskvalitet och återinsjuknande.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Chan, L, Chin, LM, Kennedy, M, Woolstenhulme, JG, Nathan, SD, Weinstein, AA, et al. Benefits of intensive treadmill exercise training on cardiorespiratory function and quality of life in patients with pulmonary hypertension. Chest. 2013; 143(2):333-43.
2. de Man, FS, Handoko, ML, Groepenhoff, H, van 't Hul, AJ, Abbink, J, Koppers, RJ, et al. Effects of exercise training in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J. 2009; 34(3):669-75.
3. Fox, BD, Kassirer, M, Weiss, I, Raviv, Y, Peled, N, Shitrit, D, et al. Ambulatory rehabilitation improves exercise capacity in patients with pulmonary hypertension. Journal of cardiac failure. 2011; 17(3):196-200.
4. Grunig, E, Maier, F, Ehlken, N, Fischer, C, Lichtblau, M, Blank, N, et al. Exercise training in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases. Arthritis Res Ther. 2012; 14(3):R148.
5. Ley, S, Fink, C, Risse, F, Ehlken, N, Fischer, C, Ley-Zaporozhan, J, et al. Magnetic resonance imaging to assess the effect of exercise training on pulmonary perfusion and blood flow in patients with pulmonary hypertension. Eur Radiol. 2013; 23(2):324-31.
6. Mereles, D, Ehlken, N, Kreuscher, S, Ghofrani, S, Hoeper, MM, Halank, M, et al. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. Circulation. 2006; 114(14):1482-9.
7. Nagel, C, Prange, F, Guth, S, Herb, J, Ehlken, N, Fischer, C, et al. Exercise training improves exercise capacity and quality of life in patients with inoperable or residual chronic thromboembolic pulmonary hypertension. PLoS One. 2012; 7(7):e41603.

Rad: D23.01
Tillstånd: Pulmonell arteriell hypertension
Åtgärd: 5-fosfodiesterashämmare

Rekommendation

1	2	3	**4**	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad. Effekten är likvärdig med den av endotelinreceptorantagonister men kostnaden är lägre.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Pulmonell hypertension betyder högt blodtryck i lungornas pulsådror. Många olika sjukdomar kan ge upphov till en tryckökning i lungpulsådern. Pulmonell arteriell hypertension (PAH) är en sådan sjukdom. Den drabbar i första hand lungpulsådrornas finaste grenar (arteriolerna) och leder till att glatta muskelceller i kärlväggen växer i både storlek och antal. Kärlväggarna blir förtjockade och får en ökad tendens att dra ihop sig (vasokontriktion) vilket leder till att blodflödet i kärlen försvåras. Flödesmotståndet eller lungkärlsresistensen mäts oftast i Wood Units, men också i dyn·s/cm^5, varvid gäller att 1 Wood Unit = 80 dyn·s/cm^5.

När flödesmotståndet ökar måste den högra hjärthalvan arbeta hårdare och pressa upp ett högre tryck i lungpulsådern för att upprätthålla ett normalt blodflöde genom lungorna. Det ökande trycket leder till tilltagande andfåddhet och konditionsnedsättning. När höger kammare inte längre klarar av att generera det tryck som behövs, sjunker blodflödet genom lungorna, och därmed också blodflödet i hela kroppen. I detta stadium tillkommer symtom och tecken på högersvikt som buksvullnad, illamående, benödem och halsvenstas.

En av de läkemedelsgrupper som introducerats på senare år för behandling av PAH är 5-fosfodiesterashämmare (PDEIs), med två godkända substanser (sildenafil och tadalafil). Dessa orsakar vasodilatation och motverkar cellproliferation. Behandlingen syftar till att sänka lungkärlsresistensen och lungartärtrycket, förbättra högerkammarens funktion och därmed hjärtminutvolymerna (Cardiac Output, CO), förbättra patientens funktionsgrad, minska symtom och förbättra överlevnad.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid PAH ger 5-fosfodiesterashämmare

- en förbättrad arbetsförmåga med en gångsträcka som ökar med i genomsnitt 14–69 meter jämfört med placebo under en uppföljningstid på upp till fyra månader (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- en förbättrad funktionsklass med minst en klass enligt New York Heart Association (NYHA) Functional Classification hos 17–35 procent jämfört med placebo (begränsat vetenskapligt underlag)
- en förbättrad hemodynamik i lungkärlen med en minskning av lungkärlsresistens i lungartär på 122–376 dyn·s/cm^5 och förbättrad pumpförmåga med 0,2–0,9 l/min/m^2 (starkt vetenskapligt underlag).

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av 5-fosfodiesterashämmare på dödlighet vid PAH.

Effekten är kliniskt relevant eftersom den förbättrar arbetsförmågan. Uppföljningstiden i studierna är dock begränsad till 3–4 månader.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Biverkningar som i flertalet studier har rapporterats i högre grad hos patienter behandlade med 5-fosfodiesterashämmare jämfört med placebo inkluderar huvudvärk, som dock oftast är övergående, samt flusher och hypotoni.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår sex randomiserade kontrollerade studier [1-6]. Slutsatserna baseras på data från 1 036 personer för arbetsförmåga, 1 016 personer för dödlighet, 769 personer för funktionsklass, 611 personer för lungkärlsresistens och 611 personer för hjärtminutvolym.

Saknas någon information i studierna?

För 5-fosfodiesterashämmare vid PAH saknas information om långtidseffekter och studier av tillräcklig storlek och duration för analys av effekt på överlevnad. Det saknas också jämförande studier mellan de två substanserna sildenafil och tadalafil inom gruppen 5-fosfodiesterashämmare.

Hälsoekonomisk bedömning

Resultatet visade att kostnaden för sildenafil var dominant (genererade lägre kostnader och högre effekt) utifrån ett livstidsperspektiv i jämförelse med endast konventionell standardbehandling vid PAH (viss hälsoekonomisk evidens).

Referenser

1. Singh, TP, Rohit, M, Grover, A, Malhotra, S, Vijayvergiya, R. A randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study to evaluate the efficacy of oral sildenafil therapy in severe pulmonary artery hypertension. Am Heart J. 2006; 151(4):851 e1-5.
2. Simonneau, G, Rubin, LJ, Galie, N, Barst, RJ, Fleming, TR, Frost, AE, et al. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol

therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial. Annals of internal medicine. 2008; 149(8):521-30.
3. Sastry, BK, Narasimhan, C, Reddy, NK, Raju, BS. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. J Am Coll Cardiol. 2004; 43(7):1149-53.
4. Jing, ZC, Yu, ZX, Shen, JY, Wu, BX, Xu, KF, Zhu, XY, et al. Vardenafil in pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Am J Respir Crit Care Med. 2011; 183(12):1723-9.
5. Galie, N, Ghofrani, HA, Torbicki, A, Barst, RJ, Rubin, LJ, Badesch, D, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med. 2005; 353(20):2148-57.
6. Galie, N, Brundage, BH, Ghofrani, HA, Oudiz, RJ, Simonneau, G, Safdar, Z, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. Circulation. 2009; 119(22):2894-903.

Rad: D23.02
Tillstånd: Pulmonell arteriell hypertension
Åtgärd: Endotelinreceptorantagonister

Rekommendation

1	2	3	4	**5**	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad. Effekten är likvärdig med den av 5-fosfodiesterashämmare men kostnaden är högre.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Pulmonell hypertension betyder högt blodtryck i lungornas pulsådror. Många olika sjukdomar kan ge upphov till en tryckökning i lungpulsådern. Pulmonell arteriell hypertension (PAH) är en sådan sjukdom. Den drabbar i första hand lungpulsådrornas finaste grenar (arteriolerna) och leder till att glatta muskelceller i kärlväggen växer i både storlek och antal. Kärlväggarna blir förtjockade och får en ökad tendens att dra ihop sig (vasokontriktion) vilket leder till att blodflödet i kärlen försvåras. Flödesmotståndet eller lungkärlsresistensen mäts oftast i Wood Units, men också i dyn·s/cm^5, varvid gäller att 1 Wood Unit = 80 dyn·s/cm$^{5.}$

När flödesmotståndet ökar måste den högra hjärthalvan arbeta hårdare och pressa upp ett högre tryck i lungpulsådern för att upprätthålla ett normalt blodflöde genom lungorna. Det ökande trycket leder till tilltagande andfåddhet och konditionsnedsättning. När höger kammare inte längre klarar av att

generera det tryck som behövs, sjunker blodflödet genom lungorna, och därmed också blodflödet i hela kroppen. I detta stadium tillkommer symtom och tecken på högersvikt som buksvullnad, illamående, benödem och halsvenstas.

En av de läkemedelsgrupper som introducerades i början av 2000-talet för behandling av pulmonell hypertension typ 1 (PAH) är endotelinreceptorantagonister (ERAs), med tre i dag godkända substanser (bosentan, ambrisentan och macitentan). Dessa ger proliferationshämning och vasodilatation i lungkärlbädden. Behandlingen syftar till att sänka lungkärlsresistensen, förbättra högerkammarens funktion, förbättra patientens funktionsgrad, minska symtom och förbättra överlevnad. Det finns dock också teoretiska problem, såsom en ökad preload till en dåligt fungerande vänsterkammare och minskat systemblodtryck.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid PAH ger endotelinreceptorantagonister

- en ökad gångsträcka med i genomsnitt 33,71 (95-procentigt konfidensintervall 24,9–42,52) meter jämfört med placebo under en uppföljningstid på upp till 18 månader (starkt vetenskapligt underlag)
- en förbättrad funktionsklass enligt WHO/NYHA (New York Heart Association), oddskvot 1,60 jämfört med placebo (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- en minskning av lungkärlsresistens på 270,17 dyn·s/cm^5 (95-procentigt konfidensintervall -343,61 till -196,72) (starkt vetenskapligt underlag)
- en minskad absolut risk för ett effektmått som kombinerar klinisk försämring av PAH och död med 8,4 procentenheter för lågdos macitentan och 15 procentenheter med högdos macitentan (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av endotelinreceptorantagonister på överlevnad vid PAH.

Effekten av endotelinreceptorantagonister vid PAH är dock kliniskt relevant eftersom den förbättrar arbetsförmåga, funktionsnivå och hemodynamik.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Den huvudsakliga biverkning som har befarats med endotelinreceptorantagonister är levertoxicitet. I en nyligen publicerad systematisk översikt [1] rapporteras ingen signifikant skillnad av leverskada. En substans i gruppen ERA-läkemedel (sitaxsentan) drogs in på grund av tre rapporterade fall med permanent leverskada. En registerstudie kopplad till införandet av den första ERA-substansen (bosentan) visade att behandlingen avbröts hos 3,2 procent på grund av stegrade aminotransferaser, men fatal eller permanent leverskada kopplad till bosentan sågs ej hos någon patient [2]. I den senast publicerade

studien om macitentan sågs ingen ökad förekomst av leverpåverkan jämfört med placebo, däremot sågs en ökad förekomst av anemi [3].

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en systematisk översikt [1] innefattande tolv randomiserade kontrollerade studier. Slutsatserna baseras på data från 1 323 personer för arbetsförmåga, 1 201 personer för dödlighet, 1 301 personer för funktionsklass, 490 personer för lungkärlsresistens och 430 personer för lungartärtryck. En nyligen publicerad randomiserad studie med 742 patienter inkluderades också [3].

Saknas någon information i studierna?

För endotelinreceptorantagonister vid PAH saknas information om långtidseffekter och studier av tillräcklig storlek och duration för analys av effekt på överlevnad. Det saknas också jämförande studier mellan de tre godkända ERA-substanserna bosentan, ambrisentan och macitentan.

Hälsoekonomisk bedömning

Resultatet visade att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår var måttlig för bosentan eller sitaxentan i jämförelse med endast konventionell standardbehandling vid PAH utifrån ett livstidsperspektiv (god hälsoekonomisk evidens).

Referenser

1. Liu, C, Chen, J, Gao, Y, Deng, B, Liu, K. Endothelin receptor antagonists for pulmonary arterial hypertension. Cochrane Database Syst Rev. 2013; 2:CD004434.
2. Humbert, M, Segal, ES, Kiely, DG, Carlsen, J, Schwierin, B, Hoeper, MM. Results of European post-marketing surveillance of bosentan in pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2007; 30(2):338-44.
3. Pulido, T, Adzerikho, I, Channick, RN, Delcroix, M, Galie, N, Ghofrani, HA, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med. 2013; 369(9):809-18.

Rad: D23.03
Tillstånd: Pulmonell arteriell hypertension
Åtgärd: Prostanoidanaloger

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	**7**	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad. Kostnaden för åtgärden är mycket hög per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår jämfört med konventionell behandling.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Pulmonell hypertension betyder högt blodtryck i lungornas pulsådror. Många olika sjukdomar kan ge upphov till en tryckökning i lungpulsådern. Pulmonell arteriell hypertension (PAH) är en sådan sjukdom. Den drabbar i första hand lungpulsådrornas finaste grenar (arteriolerna) och leder till att glatta muskelceller i kärlväggen växer i både storlek och antal. Kärlväggarna blir förtjockade och får en ökad tendens att dra ihop sig (vasokontriktion) vilket leder till att blodflödet i kärlen försvåras. Flödesmotståndet eller lungkärlsresistensen mäts oftast i Wood Units, men också i dyn·s/cm^5, varvid gäller att 1 Wood Unit = 80 dyn·s/cm^5.

När flödesmotståndet ökar måste den högra hjärthalvan arbeta hårdare och pressa upp ett högre tryck i lungpulsådern för att upprätthålla ett normalt blodflöde genom lungorna. Det ökande trycket leder till tilltagande andfåddhet och konditionsnedsättning. När höger kammare inte längre klarar av att generera det tryck som behövs, sjunker blodflödet genom lungorna, och därmed också blodflödet i hela kroppen. I detta stadium tillkommer symtom och tecken på högersvikt som buksvullnad, illamående, benödem och halsvenstas.

Produktionen av kroppsegna kärlvidgande, trombocythämmande och antiproliferativa prostacykliner är nedreglerade i lungkärlbädden vid PAH. Tillförsel av syntetiska prostacykliner (prostanoider) som epoprostenol visade sig under 1990-talet vara en kraftfull åtgärd. Behandlingen är dock mycket krävande för både patienten och sjukvården, eftersom drogen är ytterligt känslig och måste ges absolut kontinuerligt dygnet runt och veckan runt via en central venkateter eller Port-a-Cath. Härav följer risker för sepsis och risker för farliga rekyleffekter om tillförseln av ett eller annat skäl plötsligt avbryts. Epoprostenol är trots det fortfarande förstahandsval till de allra svårast sjuka patienterna.

Prostacyklinbehandlingen har efter millieniumskiftet utvecklats med nya preparat och nya tillförselvägar. Iloprost inhaleras och treprostinil ges subkutant med en liten bärbar pump av samma sort som används som insulinpump. Tyvärr ger den subkutana tillförseln ofta lokal smärta vid infusionsplatsen på

buken. Ett nyare sätt att ge treprostinil är genom en inopererad gastrycksdriven Port-a-Cath. Fördelarna är att man helt slipper det lokala smärtproblemet och att patienten är helt fri från yttre pumpar och tillförselvägar. Nackdelen är att behållaren måste ”tankas” var fjärde vecka. Treprostinil är ett betydligt mindre känsligt för ljus och värme än epoprostenol och därför lättare att hantera.

Behandlingen syftar till att sänka lungkärlsresistensen och lungartärtrycket, förbättra högerkammarens funktion och därmed hjärtminutvolymerna (Cardiac Output, CO), förbättra patientens funktionsgrad, minska symtom och förbättra överlevnad.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid PAH ger behandling med prostanoidanaloger

- en förbättrad arbetsförmåga mätt med 6 minuters gångtest jämfört med placebo under en uppföljningstid på upp till tre månader (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- en förbättrad funktionsklass enligt New York Heart Association (NYHA) Functional Classification jämfört med placebo (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- en förbättrad hemodynamik i lungkärlen med en minskning av lungkärlsresistens jämfört med placebo (starkt vetenskapligt underlag)
- en förbättrad hjärtfunktion jämfört med placebo (starkt vetenskapligt underlag).

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av prostanoidanaloger på dödlighet vid PAH.

Effekten av prostanoidanaloger vid PAH är kliniskt relevant eftersom den förbättrar arbetsförmåga och NYHA-klass, uppföljningstiden i studierna är dock begränsad till tre månader.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Biverkningar som ansågs mindre allvarliga och ofta rapporterades i de randomiserade studierna av intravenöst epoprostenol var käksmärta, huvudvärk, flusher, diarré, viktnedgång, ljuskänslighet, ascites, blödning eller lokal infektion eller smärta vid den centrala venkatetern, yrsel och illamående. Mer allvarliga biverkningar var ovanliga, men innefattade ett antal fall av sepsis från venkatetern, pneumothorax och ett fall av paradoxal embolisering [1].

Biverkningar som beskrevs i randomiserade studier av inhalationsbehandling med iloprost var käksmärta, flusher och synkope oftare jämfört med placebo, men ansågs vara mindre allvarliga. Förekomsten av allvarliga biverkningar skiljde sig ej signifikant jämfört med placebogruppen [1, 2].

I de randomiserade studierna av subkutan behandling med treprostinil var smärta och inflammationstecken vid infusionsstället vanligare än i placebogruppen. Treprostinil-patienter rapporterade också i högre grad käksmärta,

diarré, vasodilatation och ödem, jämfört med placebogruppen. Tre patienter drabbades av gastrointestinal blödning [1].

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en systematisk översikt [1] innefattande fem randomiserade kontrollerade studier och en ytterligare randomiserad kontrollerad studie [2]. Slutsatserna baseras på data från 913 personer för arbetsförmåga, dödlighet, lungkärlsresistens och hjärtfunktion samt på data från 418 personer för funktionsklass.

Saknas någon information i studierna?

För prostanoidanaloger vid PAH saknas information om långtidseffekter och studier av tillräcklig storlek och duration för analys av effekt på överlevnad. Det saknas också studier som undersöker betydelsen av dessa substanser som tillägg till annan behandling (endotelinreceptorantagonister och 5-fosfodiesterashämmare) och jämförande studier för de tre substanserna epoprostenol, iloprost och treprostinil.

Hälsoekonomisk bedömning

Kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår var mycket hög, för intravenös epoprostenol eller inhalerad iloprost, vid PAH i NYHA III–IV i jämförelse med konventionell behandling (viss hälsoekonomisk evidens).

Referenser

1. Paramothayan, NS, Lasserson, TJ, Wells, AU, Walters, EH. Prostacyclin for pulmonary hypertension in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2005; (2):CD002994.
2. Olschewski, H, Simonneau, G, Galie, N, Higenbottam, T, Naeije, R, Rubin, LJ, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. N Engl J Med. 2002; 347(5):322-9.

Rad: D23.04
Tillstånd: Pulmonell arteriell hypertension
Åtgärd: Behandling med stimulerare av lösligt guanylatcyklas

Rekommendation

1	2	3	4	5	**6**	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad. Det finns måttligt stark evidens för att åtgärden har effekt på de effektmått som finns studerade inom området (ej mortalitet). Erfarenheterna av åtgärden är än så länge begränsade.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Pulmonell hypertension betyder högt blodtryck i lungornas pulsådror. Många olika sjukdomar kan ge upphov till en tryckökning i lungpulsådern. Pulmonell arteriell hypertension (PAH) är en sådan sjukdom. Den drabbar i första hand lungpulsådrornas finaste grenar (arteriolerna) och leder till att glatta muskelceller i kärlväggen växer i både storlek och antal. Kärlväggarna blir förtjockade och får en ökad tendens att dra ihop sig (vasokontriktion) vilket leder till att blodflödet i kärlen försvåras. Flödesmotståndet eller lungkärlsresistensen mäts oftast i Wood Units, men också i dyn·s/cm^5, varvid gäller att 1 Wood Unit = 80 dyn·s/cm^5.

När flödesmotsåndet ökar måste den högra hjärthalvan arbeta hårdare och pressa upp ett högre tryck i lungpulsådern för att upprätthålla ett normalt blodflöde genom lungorna. Det ökande trycket leder till tilltagande andfåddhet och konditionsnedsättning. När höger kammare inte längre klarar av att generera det tryck som behövs, sjunker blodflödet genom lungorna, och därmed också blodflödet i hela kroppen. I detta stadium tillkommer symtom och tecken på högersvikt som buksvullnad, illamående, benödem och halsvenstas.

En av de läkemedelsgrupper som introducerats på senare år för behandling av PAH är stimulerare av lösligt guanylatcyklas (sGC), med i dagsläget en godkänd substans (riociguat). Riociguat verkar uppströms i samma system som 5-fosfodiesterashämmare och orsakar vasodilatation och motverkar cellproliferation. Behandlingen syftar till att sänka lungkärlsresistensen och lungartärtrycket, förbättra högerkammarens funktion och därmed hjärtminutvolymerna (Cardiac Output, CO), förbättra patientens funktionsgrad, minska symtom och förbättra överlevnad.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid PAH ger behandling med stimulerare av lösligt guanylatcyklas

- en förbättrad arbetsförmåga med en gångsträcka som ökar med i genomsnitt 36 meter jämfört med placebo under en uppföljningstid på upp till tre månader (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- en förbättrad funktionsklass med minst en klass enligt WHO jämfört med placebo (måttligt vetenskapligt underlag)
- en minskning av lungkärlsresistens med 226 dyn·s/cm^5 jämfört med placebo (måttligt vetenskapligt underlag)
- en ökad hjärtminutvolym med 0,9 l/min (måttligt vetenskapligt underlag).

I en open-label uppföljningsstudie sågs bibehållen förbättring av arbetsförmåga och funktionsklass jämfört med baslinjen efter ett år och inga ytterligare biverkningar [1].

En mindre studie har också undersökt kombinationen av riociguat med 5-fosfodiesterashämmare vid PAH [2]. Studien såg ingen nytta av kombinationen, men däremot ett ökat behandlingsavslutande på grund av hypotoni, talande för att dessa preparat ej bör kombineras.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Biverkningar som i den randomiserade studien rapporterades i högre grad hos patienter behandlade med riociguat jämfört med placebo inkluderade synkope, presynkope, yrsel, illamående, huvudvärk, dyspepsi, reflux, nästäppa, diarré, perifera ödem, anemi, hjärtklappning, stegrade leverskademarkörer, akut njursvikt och hypotoni.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en randomiserad kontrollerad studie som inkluderade 380 personer [3]. En extensionsstudie med open-label över ett år med samma personer har publicerats [1]. En mindre studie med 18 personer som undersökte kombinationen av riociguat med 5-fosfodiesterashämmare vid PAH har också publicerats [2].

Saknas någon information i studierna?

För stimulerare av lösligt guanylatcyklas vid PAH saknas studier av tillräcklig storlek och duration för analys av effekt på överlevnad och hospitalisering samt jämförande studier med andra etablerade behandlingsmetoder vid PAH (endotelinreceptorantagonister och 5-fosfodiesterashämmare).

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar, eftersom Socialstyrelsen har sökt efter hälsoekonomiskt underlag men inte funnit något relevant material.

Referenser

1. Rubin, LJ, Galie, N, Grimminger, F, Grunig, E, Humbert, M, Jing, ZC, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a long-term extension study (PATENT-2). Eur Respir J. 2015; 45(5):1303-13.

2. Galie, N, Muller, K, Scalise, AV, Grunig, E. PATENT PLUS: a blinded, randomised and extension study of riociguat plus sildenafil in pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J. 2015; 45(5):1314-22.
3. Ghofrani, HA, Galie, N, Grimminger, F, Grunig, E, Humbert, M, Jing, ZC, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med. 2013; 369(4):330-40.

Rad: D24.01
Tillstånd: Vänsterkammarsvikt med eller utan verifierad pulmonell hypertension
Åtgärd: 5-fosfodiesterashämmare

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt på viktiga effektmått och studier pågår.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Pulmonell hypertension betyder högt blodtryck i lungartärerna och är delfenomen i ett brett panorama av sjukdomstillstånd. Pulmonell hypertension definieras som medeltryck i lungartären i vila ≥ 25 mmHg uppmätt vid hjärtkateterisering. En uppskattning av systoliskt lungartärtryck kan erhållas genom ekokardiografi.

Pulmonell hypertension indelas i fem huvudgrupper [1]. Grupp 2 är pulmonell hypertension vid vänsterkammarsvikt, varvid nedsatt pumpförmåga (systolisk vänsterkammarsvikt) och fyllnad (diastolisk vänsterkammarsvikt) av vänster kammare resulterar i en tryckstegring som fortplantas i retrograd riktning genom lungvenerna till lungkretsloppet. Om denna tryckstegring tillåts kvarstå utvecklas reaktivt över tiden en ökad lungkärlsresistens (PVR), betingad dels av ett reversibelt ökat vasomotortonus i prekapillära resistenskärl, dels av irreversibla strukturella förändringar i kärlbädden. Ökat blodtryck i lungkretsloppet och PVR medför försämrad fyllnad av vänsterkammaren samt ökad belastning och risk för nedsatt funktion av högerkammaren. Vänsterkammarsvikt med pulmonell hypertension medför betydande sjuklighet och dödlighet.

En av de läkemedelsgrupper som introducerades i början av 2000-talet för behandling av pulmonell hypertension typ 1 (PAH) är 5-fosfodiesterashämmare (PDEIs), med två godkända substanser (sildenafil och tadalafil). Dessa

orsakar vasodilatation och motverkar cellproliferation. Den ena av dessa substanser (sildenafil) har även studerats vid såväl diastolisk som systolisk vänsterkammarsvikt och pulmonell hypertension typ 2, som komplement till vedertagen behandling för dessa tillstånd med betablockad, hämmare av renin-angiotensin-aldosteron-systemet och diuretika.

Behandlingen syftar till att sänka lungkärlsresistensen, förbättra högerkammarens funktion, förbättra vänsterkammarens fyllnad, förbättra patientens funktionsgrad, minska symtom och förbättra överlevnad. Det finns dock också teoretiska problem, såsom en ökad preload till en dåligt fungerande vänsterkammare och minskat systemblodtryck.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid vänsterkammarsvikt med eller utan verifierad pulmonell hypertension ger 5-fosfodiesterashämmare

- en minskad lungkärlsresistens och förbättrad hjärtminutvolym jämfört med placebo (begränsat vetenskapligt underlag)
- en minskad lungkärlsresistens och förbättrad hjärtminutvolym hos patienter med mekaniskt vänsterkammarstöd (LVAD – left ventricular assist device) och kvarstående pulmonell hypertension (begränsat vetenskapligt underlag).

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av 5-fosfodiesterashämmare på överlevnad, hospitalisering, 6 minuters gångtest och radionuklid vid vänsterkammarsvikt med eller utan verifierad pulmonell hypertension.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Biverkningar som i flertalet studier har rapporterats i högre grad hos patienter behandlade med 5-fosfodiesterashämmare jämfört med placebo är huvudvärk som dock oftast är övergående samt flusher och hypotoni.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår sju kontrollerade studier [2-8] varav samtliga utom en [6] var randomiserad. Av dessa sju saknade samtliga utom två [3, 4] information om pulmonell hypertension, men eftersom pulmonell hypertension är vanligt hos patienter med svår hjärtsvikt presenteras resultat även från dessa studier. Slutsatserna baseras således på data från 216 personer för dödlighet och hospitalisering, 360 personer för maximal syreupptagnigsförmåga, 250 personer för arbetsförmåga, 136 personer för invasivt uppmätt lungkärlsresistens och hjärtminutvolym samt 34 personer för högerkammarens ejektionsfraktion uppmätt med en radionuklid.

Saknas någon information i studierna?

Flertalet studier av 5-fosfodiesterashämmare vid vänsterkammarsvikt saknar pulmonell hypertension som inklusionskriterium, med undantag av två studier (n = 34 respektive 44). Det finns dock ett antal mindre studier hos patienter med hjärtsvikt med såväl systolisk som diastolisk dysfunktion, men information om långtidseffekter saknas liksom studier av tillräcklig storlek och duration för analys av effekt på överlevnad och hospitalisering. Ytterligare studier vid systolisk hjärtsvikt med pulmonell hypertension pågår för närvarande [9].

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Simonneau, G, Robbins, IM, Beghetti, M, Channick, RN, Delcroix, M, Denton, CP, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2009; 54(1 Suppl):S43-54.
2. Redfield, MM, Chen, HH, Borlaug, BA, Semigran, MJ, Lee, KL, Lewis, G, et al. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. JAMA. 2013; 309(12):1268-77.
3. Lewis, GD, Shah, R, Shahzad, K, Camuso, JM, Pappagianopoulos, PP, Hung, J, et al. Sildenafil improves exercise capacity and quality of life in patients with systolic heart failure and secondary pulmonary hypertension. Circulation. 2007; 116(14):1555-62.
4. Guazzi, M, Vicenzi, M, Arena, R, Guazzi, MD. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a target of phosphodiesterase-5 inhibition in a 1-year study. Circulation. 2011; 124(2):164-74.
5. Behling, A, Rohde, LE, Colombo, FC, Goldraich, LA, Stein, R, Clausell, N. Effects of 5'-phosphodiesterase four-week long inhibition with sildenafil in patients with chronic heart failure: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. Journal of cardiac failure. 2008; 14(3):189-97.
6. Tedford, RJ, Hemnes, AR, Russell, SD, Wittstein, IS, Mahmud, M, Zaiman, AL, et al. PDE5A inhibitor treatment of persistent pulmonary hypertension after mechanical circulatory support. Circulation Heart failure. 2008; 1(4):213-9.
7. Guazzi, M, Vicenzi, M, Arena, R, Guazzi, MD. PDE5 inhibition with sildenafil improves left ventricular diastolic function, cardiac geometry, and clinical status in patients with stable systolic heart failure: results of a 1-year, prospective, randomized, placebo-controlled study. Circulation Heart failure. 2011; 4(1):8-17.
8. Guazzi, M, Samaja, M, Arena, R, Vicenzi, M, Guazzi, MD. Long-term use of sildenafil in the therapeutic management of heart failure. J Am Coll Cardiol. 2007; 50(22):2136-44.
9. Cooper, TJ, Guazzi, M, Al-Mohammad, A, Amir, O, Bengal, T, Cleland, JG, et al. Sildenafil in Heart failure (SilHF). An investigator-initiated

multinational randomized controlled clinical trial: rationale and design. European journal of heart failure. 2013; 15(1):119-22.

Rad: D24.02
Tillstånd: Vänsterkammarsvikt med eller utan verifierad pulmonell hypertension
Åtgärd: Endotelinreceptorantagonister

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Åtgärden har ingen effekt på viktiga effektmått.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Pulmonell hypertension betyder högt blodtryck i lungartärerna och är ett delfenomen i ett brett panorama av sjukdomstillstånd. Pulmonell hypertension definieras som medeltryck i lungartären i vila ≥ 25 mmHg uppmätt vid hjärtkateterisering. En uppskattning av det systoliska lungartärtrycket kan erhållas genom ekokardiografi.

Pulmonell hypertension indelas i fem huvudgrupper [1]. Grupp 2 är pulmonell hypertension vid vänsterkammarsvikt, varvid nedsatt pumpförmåga och fyllnad av vänster kammare resulterar i en tryckstegring som fortplantas i retrograd riktning genom lungvenerna till lungkretsloppet. Om denna tryckstegring tillåts kvarstå utvecklas reaktivt över tiden en ökad lungkärlsresistens (PVR), betingad dels av en reversibelt ökat vasomotortonus i prekapillära resistenskärl, dels av irreversibla strukturella förändringar i kärlbädden. Vänsterkammarsvikt med pulmonell hypertension medför betydande sjuklighet och dödlighet.

En av de läkemedelsgrupper som introducerades i början av 2000-talet för behandling av pulmonell hypertension typ 1 (PAH) är endotelinreceptorantagonister (ERAs), med tre i dag godkända substanser (bosentan, ambrisentan och macitentan). Dessa ger proliferationshämning och vasodilatation i lungkärlbädden. Behandlingen syftar till att sänka lungkärlsresistensen, förbättra högerkammarens funktion, förbättra patientens funktionsgrad, minska symtom och förbättra överlevnad. Det finns dock också teoretiska problem, såsom en ökad preload till en dåligt fungerande vänsterkammare och minskat systemblodtryck.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid vänsterkammarsvikt med eller utan verifierad pulmonell hypertension ger endotelinreceptorantagonister

- ingen effekt på arbetsförmåga mätt med 6 minuters gångtest jämfört med placebo (begränsat vetenskapligt underlag)
- ingen effekt på slutsystolisk volym enligt magnetisk resonanstomografi (MR) jämfört med placebo (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- ingen effekt på systoliskt lungartärtryck (begränsat vetenskapligt underlag).

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av endotelinreceptorantagonister på dödlighet, hospitalisering, lungkärlresistens och hjärtminutvolymsindex vid hjärtsvikt med eller utan verifierad pulmonell hypertension.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

I flertalet av de åtta randomiserade studierna sågs hos patienter med hjärtsvikt behandlade med endotelinreceptorantagonister jämfört med placebo en högre risk för biverkningar, inklusive dekompenserad hjärtsvikt med ödem [2-8], lägre hemoglobinvärde [2-5, 7], stegrade transaminaser [3-5, 7] och huvudvärk [6]. En studie terminerades i förtid på grund av stegrade transaminaser [4]. En substans i gruppen ERA-läkemedel (sitaxsentan) har också dragits in på grund av tre rapporterade fall med permanent leverskada.

I studier av ERA-läkemedel vid PAH har förekomsten av biverkningar varit ett begränsat problem, och dominerats av stegrade transaminaser. En registerstudie kopplad till införandet av den första ERA-substansen (bosentan) vid PAH visade att behandlingen avbröts hos 3,2 procent på grund av stegrade aminotransferaser, men fatal eller permanent leverskada kopplad till bosentan sågs ej hos någon patient [9]. I den senast publicerade studien med macitentan sågs ingen ökad förekomst av leverpåverkan jämfört med placebo, däremot sågs liksom för andra endotelinreceptorantagonister en ökad förekomst av anemi [10].

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår 8 randomiserade kontrollerade [2-8, 11-13]. Av dessa saknade samtliga utom en [2] (n = 89) information om pulmonell hypertension men eftersom pulmonell hypertension är vanligt hos patienter med svår hjärtsvikt presenteras resultat även från dessa studier.

Slutsatserna baseras således på 3 201 personer för dödlighet, 2 402 för hospitalisering, 642 personer för arbetsförmåga och slutsystolisk volym, 241 personer för vänsterkammarfunktion och lungkärlsresistens samt 89 personer för uppskattat systoliskt lungartärtryck.

Saknas någon information i studierna?

Flertalet studier av endotelinreceptorantagonister vid vänsterkammarsvikt saknar information om förekomsten av pulmonell hypertension. En studie

(n = 89) utgör ett undantag. Det saknas också studier hos patienter med hjärtsvikt med bevarad ejektionsfraktion. Problem med de inkluderade studierna av endotelinreceptorantagonister vid hjärtsvikt innefattar att en av de största studierna (REACH) terminerades i förtid [4].

Det är också anmärkningsvärt att två av de största studierna vid vänsterkammarsvikt (ENABLE och ENCOR) med sammanlagt 1 979 patienter ännu inte har publicerats [5, 8], mer än tio år efter att de avslutades. Bägge har rapporterats visa negativa resultat och ökade risker med behandling, men detaljerade resultat är ej tillgängliga [3, 5, 7, 8]. Bägge inkluderade patienter med hjärtsvikt snarare än specifikt patienter med pulmonell hypertension.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Simonneau, G, Robbins, IM, Beghetti, M, Channick, RN, Delcroix, M, Denton, CP, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2009; 54(1 Suppl):S43-54.
2. Kaluski, E, Cotter, G, Leitman, M, Milo-Cotter, O, Krakover, R, Kobrin, I, et al. Clinical and hemodynamic effects of bosentan dose optimization in symptomatic heart failure patients with severe systolic dysfunction, associated with secondary pulmonary hypertension--a multi-center randomized study. Cardiology. 2008; 109(4):273-80.
3. Teerlink, JR. Recent heart failure trials of neurohormonal modulation (OVERTURE and ENABLE): approaching the asymptote of efficacy? Journal of cardiac failure. 2002; 8(3):124-7.
4. Packer, M, McMurray, J, Massie, BM, Caspi, A, Charlon, V, Cohen-Solal, A, et al. Clinical effects of endothelin receptor antagonism with bosentan in patients with severe chronic heart failure: results of a pilot study. Journal of cardiac failure. 2005; 11(1):12-20.
5. Packer, M. Effects of the endothelin antagonist bosentan on the morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. Results of the ENABLE 1 and 2 trial program. . College of Cardiology Meeting; 2002.
6. Lüscher, TF, Enseleit, F, Pacher, R, Mitrovic, V, Schulze, MR, Willenbrock, R, et al. Hemodynamic and neurohumoral effects of selective endothelin A (ET(A)) receptor blockade in chronic heart failure: the Heart Failure ET(A) Receptor Blockade Trial (HEAT). Circulation. 2002; 106(21):2666-72.
7. Kalra, PR, Moon, JC, Coats, AJ. Do results of the ENABLE (Endothelin Antagonist Bosentan for Lowering Cardiac Events in Heart Failure) study spell the end for non-selective endothelin antagonism in heart failure? Int J Cardiol. 2002; 85(2-3):195-7.
8. Abraham, W. Progress in clinical trials: ENCOR (Effects of Enrasentan, a Nonselective Endothelin Receptor Antagonist, in Class II-III Heart Failure). Clinical cardiology. 2001; 24:481-3.
9. Humbert, M, Segal, ES, Kiely, DG, Carlsen, J, Schwierin, B, Hoeper, MM. Results of European post-marketing surveillance of bosentan in pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2007; 30(2):338-44.

10. Pulido, T, Adzerikho, I, Channick, RN, Delcroix, M, Galie, N, Ghofrani, HA, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med. 2013; 369(9):809-18.
11. Sutsch, G, Kiowski, W, Yan, XW, Hunziker, P, Christen, S, Strobel, W, et al. Short-term oral endothelin-receptor antagonist therapy in conventionally treated patients with symptomatic severe chronic heart failure. Circulation. 1998; 98(21):2262-8.
12. Givertz, MM, Colucci, WS, LeJemtel, TH, Gottlieb, SS, Hare, JM, Slawsky, MT, et al. Acute endothelin A receptor blockade causes selective pulmonary vasodilation in patients with chronic heart failure. Circulation. 2000; 101(25):2922-7.
13. Anand, I, McMurray, J, Cohn, JN, Konstam, MA, Notter, T, Quitzau, K, et al. Long-term effects of darusentan on left-ventricular remodelling and clinical outcomes in the EndothelinA Receptor Antagonist Trial in Heart Failure (EARTH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2004; 364(9431):347-54.

Rad: D25.01
Tillstånd: Sjukdom i lungvävnaden med eller utan verifierad pulmonell hypertension
Åtgärd: 5-fosfodiesterashämmare

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Åtgärden har ingen effekt på viktiga effektmått.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Pulmonell hypertension betyder högt blodtryck i lungartärerna och är ett delfenomen i ett brett panorama av sjukdomstillstånd. Pulmonell hypertension definieras som medeltryck i lungartären i vila ≥ 25 mmHg uppmätt vid hjärtkateterisering. En uppskattning av det systoliska lungartärtrycket kan erhållas genom ekokardiografi.

Pulmonell hypertension indelas i fem huvudgrupper [1]. Grupp 3 är pulmonell hypertension vid sjukdomar i lungvävnaden, varvid lungsjukdom resulterar i en ökad lungkärlsresistens (PVR), ökat tryck och ökad belastning för hjärtats högerkammare. Den dominerande lungsjukdomen som orsakar pulmonell hypertension är kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL). En annan lungsjukdom är lungfibros. Bägge dessa sjukdomar medför betydande sjuklighet och dödlighet. Systemisk skleros med engagemang av lungorna som orsak till pulmonell hypertension räknas ej till denna grupp, utan till grupp 1 (PAH, pulmonell arteriell hypertension).

En av de läkemedelsgrupper som introducerades i början av 2000-talet för behandling av pulmonell hypertension typ 1 är 5-fosfodiesterashämmare (PDEIs), med två godkända substanser (sildenafil och tadalafil). Dessa orsakar vasodilatation och motverkar cellproliferation. Den ena av dessa substanser (sildenafil) har även studerats vid KOL och lungfibros, som komplement till vedertagen behandling riktad mot grundsjukdomen.

Behandlingen syftar till att sänka lungkärlsresistensen och förbättra högerkammarens funktion, förbättra patientens arbetsförmåga, minska symtom och förbättra överlevnad. Det finns dock en risk, särskilt vid KOL, att syresättningen, arbetsförmåga och överlevnaden minskar och symtomen förvärras med 5-fosfodiesterashämmare eftersom detta preparat kan öka perfusionen av dåligt ventilerade lungsegment.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid sjukdom i lungvävnaden med eller utan verifierad pulmonell hypertension ger 5-fosfodiesterashämmare

- ingen effekt på arbetsförmåga mätt med 6 minuters gångtest jämfört med placebo (begränsat vetenskapligt underlag).

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av 5-fosfodiesterashämmare på dödlighet, lungkärlsresistens, hjärtminutvolymsindex och arteriell syrgastension vid sjukdom i lungvävnaden med eller utan verifierad pulmonell hypertension.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Biverkningar som i flertalet studier har rapporterats i högre grad hos patienter behandlade med 5-fosfodiesterashämmare jämfört med placebo inkluderar huvudvärk som dock oftast är övergående samt flusher och hypotoni.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår två mindre studier av patienter med lungfibros, en prospektiv okontrollerad studie [2] och en randomiserad kontrollerad studie som inte tog hänsyn till förekomst av pulmonell hyptertension [3]. I granskningen ingick även tre små randomiserade studier [4-6] och två icke-kontrollerade studier av patienter med KOL [7, 8]. Endast tre studier [2, 5, 7] krävde pulmonell hypertension för inklusion, varav en använde ekokardigrafi [5] och två använde hjärtkateterisering för att säkerställa detta. Slutsatserna baseras på data från 180 personer för dödlighet, 300 personer för arbetsförmåga, 36 personer för lungkärlsresistens, 31 personer för hjärtfunktion och 303 personer för syrgastension.

Saknas någon information i studierna?

För 5-fosfodiesterashämmare vid sjukdom i lungvävnaden med eller utan verifierad pulmonell hypertension saknas information om långtidseffekter och

studier av tillräcklig storlek och duration för analys av effekt på överlevnad och tid till försämring.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Simonneau, G, Robbins, IM, Beghetti, M, Channick, RN, Delcroix, M, Denton, CP, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2009; 54(1 Suppl):S43-54.
2. Ghofrani, HA, Wiedemann, R, Rose, F, Schermuly, RT, Olschewski, H, Weissmann, N, et al. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial. Lancet. 2002; 360(9337):895-900.
3. Zisman, DA, Schwarz, M, Anstrom, KJ, Collard, HR, Flaherty, KR, Hunninghake, GW. A controlled trial of sildenafil in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med. 2010; 363(7):620-8.
4. Lederer, DJ, Bartels, MN, Schluger, NW, Brogan, F, Jellen, P, Thomashow, BM, et al. Sildenafil for chronic obstructive pulmonary disease: a randomized crossover trial. COPD. 2012; 9(3):268-75.
5. Rao, RS, Singh, S, Sharma, BB, Agarwal, VV, Singh, V. Sildenafil improves six-minute walk distance in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. The Indian journal of chest diseases & allied sciences. 2011; 53(2):81-5.
6. Blanco, I, Santos, S, Gea, J, Guell, R, Torres, F, Gimeno-Santos, E, et al. Sildenafil to improve respiratory rehabilitation outcomes in COPD: a controlled trial. Eur Respir J. 2013; 42(4):982-92.
7. Blanco, I, Gimeno, E, Munoz, PA, Pizarro, S, Gistau, C, Rodriguez-Roisin, R, et al. Hemodynamic and gas exchange effects of sildenafil in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension. Am J Respir Crit Care Med. 2010; 181(3):270-8.
8. Rietema, H, Holverda, S, Bogaard, HJ, Marcus, JT, Smit, HJ, Westerhof, N, et al. Sildenafil treatment in COPD does not affect stroke volume or exercise capacity. Eur Respir J. 2008; 31(4):759-64.

Rad: D25.02
Tillstånd: Sjukdom i lungvävnaden med eller utan verifierad pulmonell hypertension
Åtgärd: Endotelinreceptorantagonister

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Åtgärden har ingen effekt på viktiga effektmått.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Pulmonell hypertension betyder högt blodtryck i lungartärerna och är ett delfenomen i ett brett panorama av sjukdomstillstånd. Pulmonell hypertension definieras som medeltryck i lungartären i vila ≥ 25 mmHg uppmätt vid hjärtkateterisering. En uppskattning av det systoliska lungartärtrycket kan erhållas genom ekokardiografi.

Pulmonell hypertension indelas i fem huvudgrupper [1]. Grupp 3 är pulmonell hypertension vid sjukdomar i lungvävnaden, varvid lungsjukdom resulterar i en ökad lungkärlsresistens (PVR), ökat tryck och ökad belastning för hjärtats högerkammare. Den dominerande lungsjukdomen som orsakar pulmonell hypertension är kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL). En annan lungsjukdom är lungfibros. Bägge dessa sjukdomar medför betydande sjuklighet och dödlighet.

En av de läkemedelsgrupper som introducerades i början av 2000-talet för behandling av pulmonell hypertension typ 1 (PAH, pulmonell arteriell hypertension) är endotelinreceptorantagonister (ERAs), med två i dag godkända substanser (bosentan och ambrisentan). Dessa ger proliferationshämning och vasodilatation i lungkärlbädden. En nyare substans (macitentan) inväntar EU-kommissionens godkännande.

Somliga av dessa substanser har även studerats vid sjukdom i lungvävnaden, som komplement till vedertagen behandling med bronkdilaterande och antiinflammatorisk behandling. Behandlingen syftar till att sänka lungkärlsresistensen och förbättra högerkammarens funktion, förbättra patientens arbetsförmåga, minska symtom och förbättra överlevnad. Det finns dock en risk, särskilt vid KOL, att syresättningen, arbetsförmågan och överlevnaden minskar och symtomen förvärras med endotelinreceptorantagonister eftersom dessa kan öka perfusionen av dåligt ventilerade lungsegment.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid sjukdom i lungvävnaden med eller utan verifierad pulmonell hypertension ger endotelinreceptorantagonister

- ingen effekt på dödlighet jämfört med placebo (begränsat vetenskapligt underlag)
- ingen effekt på försämring av sjukdomstillståndet, inklusive död, jämfört med placebo (begränsat vetenskapligt underlag)
- ingen effekt på arbetsförmåga mätt med 6 minuters gångtest jämfört med placebo (begränsat vetenskapligt underlag)
- ingen effekt på hjärtfunktion (minutvolymsindex) jämfört med placebo (begränsat vetenskapligt underlag)
- en försämrad arteriell syrgastension jämfört med placebo (begränsat vetenskapligt underlag).

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av endotelinreceptorantagonister på ekokardiografiskt uppmätt lungkärlsresistens vid sjukdom i lungvävnaden med eller utan verifierad pulmonell hypertension.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

I studier av endotelinreceptorantagonister har förekomsten av biverkningar varit ett begränsat problem, och dominerats av stegrade transaminaser. En registerstudie kopplad till införandet av den första ERA-substansen (bosentan) vid PAH visade att behandlingen avbröts hos 3,2 procent på grund av stegrade aminotransferaser, men fatal eller permanent leverskada kopplad till bosentan sågs ej hos någon patient [2]. I den senast publicerade studien med macitentan sågs ingen ökad förekomst av leverpåverkan jämfört med placebo, däremot sågs liksom för andra endotelinreceptorantagonister en ökad förekomst av anemi [3]. En substans i gruppen ERA-läkemedel (sitaxsentan) har också dragits in på grund av tre rapporterade fall med permanent leverskada. Vid lungsjukdom finns också en risk för försämring av grundsjukdomen och försämrad syrgasmättnad.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår två små randomiserade kontrollerade studier av patienter med KOL [4, 5] och fyra medelstora randomiserade kontrollerade studier av lungfibros [6-9] eftersom den dominerande lungsjukdomen som orsakar pulmonell hypertension är KOL och en annan bakomliggande lungsjukdom är lungfibros. Slutsatserna baseras således på data från 1 286 personer för dödlighet, 1 444 personer för tid till försämring, 712 personer för arbetsförmåga och 62 personer för lungkärlsresistens, hjärtfunktion och syrgastension.

Saknas någon information i studierna?

För endotelinreceptorantagonister vid pulmonell hypertension grupp 3 saknas studier som specifikt inkluderat patienter på basen av uppmätt pulmonell hypertension. Man har ej i någon av studierna av lungfibros och endast i en av de två små studierna av KOL tagit hänsyn till förekomst av pulmonell hyper-

tension. Det saknas också vid KOL information om långtidseffekter av endotelinreceptorantagonister och studier av tillräcklig storlek och duration för analys av effekt på överlevnad, hospitalisering och arbetsförmåga. Vid lungfibros saknas studier av hemodynamisk effekt.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Simonneau, G, Robbins, IM, Beghetti, M, Channick, RN, Delcroix, M, Denton, CP, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2009; 54(1 Suppl):S43-54.
2. Humbert, M, Segal, ES, Kiely, DG, Carlsen, J, Schwierin, B, Hoeper, MM. Results of European post-marketing surveillance of bosentan in pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2007; 30(2):338-44.
3. Pulido, T, Adzerikho, I, Channick, RN, Delcroix, M, Galie, N, Ghofrani, HA, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med. 2013; 369(9):809-18.
4. Valerio, G, Bracciale, P, Grazia D'Agostino, A. Effect of bosentan upon pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. Ther Adv Respir Dis. 2009; 3(1):15-21.
5. Stolz, D, Rasch, H, Linka, A, Di Valentino, M, Meyer, A, Brutsche, M, et al. A randomised, controlled trial of bosentan in severe COPD. Eur Respir J. 2008; 32(3):619-28.
6. Raghu, G, Million-Rousseau, R, Morganti, A, Perchenet, L, Behr, J. Macitentan for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: the randomised controlled MUSIC trial. Eur Respir J. 2013; 42(6):1622-32.
7. Raghu, G, Behr, J, Brown, KK, Egan, JJ, Kawut, SM, Flaherty, KR, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with ambrisentan: a parallel, randomized trial. Annals of internal medicine. 2013; 158(9):641-9.
8. King, TE, Jr., Brown, KK, Raghu, G, du Bois, RM, Lynch, DA, Martinez, F, et al. BUILD-3: a randomized, controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2011; 184(1):92-9.
9. King, TE, Jr., Behr, J, Brown, KK, du Bois, RM, Lancaster, L, de Andrade, JA, et al. BUILD-1: a randomized placebo-controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2008; 177(1):75-81.

Rad: D26.01
Tillstånd: Kronisk tromboembolisk pulmonell hypertension
Åtgärd: 5-fosfodiesterashämmare

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt på viktiga effektmått.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Pulmonell hypertension betyder högt blodtryck i lungartärerna och är ett delfenomen i ett brett panorama av sjukdomstillstånd. Pulmonell hypertension definieras som medeltryck i lungartären i vila ≥ 25 mmHg uppmätt vid hjärtkateterisering. En uppskattning av det systoliska lungartärtrycket kan erhållas genom ekokardiografi.

Pulmonell hypertension indelas i fem huvudgrupper [1]. Grupp 4 är kronisk tromboembolisk pulmonell hypertension (CTEPH), varvid tromboembolism i lungartärerna resulterar i en ökad lungkärlsresistens (PVR), ökat tryck och ökad belastning för hjärtats högerkammare. CTEPH kan ses hos patienter diagnostiserade med en episod av akut lungembolisering, där blodförtunnande behandling ej lyckats lösa upp tromberna fullständigt, men också hos patienter där ett akut insjuknande ej har diagnostiserats. CTEPH medför betydande sjuklighet och dödlighet.

En av de läkemedelsgrupper som introducerades i början av 2000-talet för behandling av pulmonell hypertension typ 1 (PAH, pulmonell arteriell hypertension) är 5-fosfodiesterashämmare (PDEIs), med två godkända substanser (sildenafil och tadalafil). Dessa orsakar vasodilatation och motverkar cellproliferation. Den ena av dessa substanser (sildenafil) har även studerats vid CTEPH, som komplement till den i dag mer vedertagna behandlingen för detta tillstånd, pulmonell trombendartärektomi (PTEA), för patienter med distala emboli som ej är tillgängliga för PTEA eller med kvarvarande pulmonell hypertension efter PTEA.

Behandlingen syftar till att sänka lungkärlsresistensen, förbättra högerkammarens funktion, förbättra patientens funktionsgrad, minska symtom och förbättra överlevnad.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid kronisk tromboembolisk pulmonell hypertension (CTEPH) ger 5-fosfodiesterashämmare

- en minskad lungkärlsresistens jämfört med placebo (begränsat vetenskapligt underlag).

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av 5-fosfodiesterashämmare på arbetsförmåga och hjärtfunktion vid CTEPH.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Biverkningar som i flertalet studier har rapporterats i högre grad hos patienter behandlade med 5-fosfodiesterashämmare jämfört med placebo är huvudvärk, oftast övergående, samt flusher och hypotoni.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en liten randomiserad kontrollerad studie och två icke-kontrollerade studier [2-4]. Slutsatserna baseras på data från 135 personer för arbetsförmåga, lungkärlsresistens och hjärtfunktion.

Saknas någon information i studierna?

För 5-fosfodiesterashämmare vid CTEPH saknas information om långtidseffekter och studier av tillräcklig storlek och duration för analys av effekt på överlevnad, hospitalisering, arbetsförmåga och hjärtfunktion.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Simonneau, G, Robbins, IM, Beghetti, M, Channick, RN, Delcroix, M, Denton, CP, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2009; 54(1 Suppl):S43-54.
2. Suntharalingam, J, Treacy, CM, Doughty, NJ, Goldsmith, K, Soon, E, Toshner, MR, et al. Long-term use of sildenafil in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Chest. 2008; 134(2):229-36.
3. Reichenberger, F, Voswinckel, R, Enke, B, Rutsch, M, El Fechtali, E, Schmehl, T, et al. Long-term treatment with sildenafil in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2007; 30(5):922-7.
4. Ghofrani, HA, Schermuly, RT, Rose, F, Wiedemann, R, Kohstall, MG, Kreckel, A, et al. Sildenafil for long-term treatment of nonoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Am J Respir Crit Care Med. 2003; 167(8):1139-41.

Rad: D26.02
Tillstånd: Kronisk tromboembolisk pulmonell hypertension
Åtgärd: Endotelinreceptorantagonister

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt på viktiga effektmått.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Pulmonell hypertension betyder högt blodtryck i lungartärerna och är ett delfenomen i ett brett panorama av sjukdomstillstånd. Pulmonell hypertension definieras som medeltryck i lungartären i vila ≥ 25 mmHg uppmätt vid hjärtkateterisering. En uppskattning av det systoliska lungartärtrycket kan erhållas genom ekokardiografi.

Pulmonell hypertension indelas i fem huvudgrupper [1]. Grupp 4 är kronisk tromboembolisk pulmonell hypertension (CTEPH), varvid tromboembolism i lungartärerna resulterar i en ökad lungkärlsresistens (PVR), ökat tryck och ökad belastning för hjärtats högerkammare. CTEPH kan ses hos patienter diagnostiserade med en episod av akut lungembolisering, där blodförtunnande behandling ej lyckats lösa upp tromberna fullständigt, men också hos patienter där ett akut insjuknande ej har diagnostiserats. CTEPH medför betydande sjuklighet och dödlighet.

En av de läkemedelsgrupper som introducerades i början av 2000-talet för behandling av pulmonell hypertension typ 1 (PAH, pulmonell arteriell hypertension) är endotelinreceptorantagonister (ERAs), med två i dag godkända substanser (bosentan och ambrisentan). Dessa ger proliferationshämning och vasodilatation i lungkärlbädden. En nyare substans (macitentan) inväntar EU-kommissionens godkännande.

Somliga av dessa substanser har även studerats vid kronisk tromboembolisk pulmonell hypertension, som komplement till den i dag mer vedertagna behandlingen för detta tillstånd, pulmonell trombendartärektomi (PTEA), för patienter med distala emboli som ej är tillgängliga för PTEA eller med kvarvarande pulmonell hypertension efter PTEA.

Behandlingen med endotelinreceptorantagonister syftar till att sänka lungkärlsresistensen, förbättra högerkammarens funktion, förbättra patientens funktionsgrad, minska symtom och förbättra överlevnad.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid kronisk tromboembolisk pulmonell hypertension (CTEPH) ger endotelinreceptorantagonister

- en minskad lungkärlsresistens jämfört med placebo (begränsat vetenskapligt underlag)
- en förbättrad hjärtminutvolym jämfört med placebo (begränsat vetenskapligt underlag).

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av endotelinreceptorantagonister på arbetsförmåga mätt med 6 minuters gångtest vid CTEPH.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

I studier av endotelinreceptorantagonister vid PAH har förekomsten av biverkningar varit ett begränsat problem, och dominerats av stegrade transaminaser. En registerstudie kopplad till införandet av den första ERA-substansen (bosentan) vid PAH visade att behandlingen avbröts hos 3,2 procent på grund av stegrade aminotransferaser, men fatal eller permanent leverskada kopplad till bosentan sågs ej hos någon patient [2]. I den senast publicerade studien med macitentan sågs ingen ökad förekomst av leverpåverkan jämfört med placebo, däremot sågs liksom för andra endotelinreceptorantagonister en ökad förekomst av anemi [3]. En substans i gruppen ERA-läkemedel (sitaxsentan) har också dragits in på grund av tre rapporterade fall med permanent leverskada.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en liten randomiserad kontrollerad studie, en systematisk översikt med en metaanalys av elva icke-kontrollerade studier och ytterligare en kontrollerad studie [4-6]. Slutsatserna baseras på data från 317 personer för arbetsförmåga, 265 personer för lungkärlsresistens och 244 personer för hjärtfunktion.

Saknas någon information i studierna?

För endotelinreceptorantagonister vid CTEPH saknas information om långtidseffekter och studier av tillräcklig storlek och duration för analys av effekt på överlevnad, hospitalisering och arbetsförmåga.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Simonneau, G, Robbins, IM, Beghetti, M, Channick, RN, Delcroix, M, Denton, CP, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2009; 54(1 Suppl):S43-54.
2. Humbert, M, Segal, ES, Kiely, DG, Carlsen, J, Schwierin, B, Hoeper, MM. Results of European post-marketing surveillance of bosentan in pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2007; 30(2):338-44.

3. Pulido, T, Adzerikho, I, Channick, RN, Delcroix, M, Galie, N, Ghofrani, HA, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med. 2013; 369(9):809-18.
4. Jais, X, D'Armini, AM, Jansa, P, Torbicki, A, Delcroix, M, Ghofrani, HA, et al. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFiT (Bosentan Effects in iNopErable Forms of chronIc Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. J Am Coll Cardiol. 2008; 52(25):2127-34.
5. Badesch, DB, Feldman, J, Keogh, A, Mathier, MA, Oudiz, RJ, Shapiro, S, et al. ARIES-3: ambrisentan therapy in a diverse population of patients with pulmonary hypertension. Cardiovasc Ther. 2012; 30(2):93-9.
6. Becattini, C, Manina, G, Busti, C, Gennarini, S, Agnelli, G. Bosentan for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: findings from a systematic review and meta-analysis. Thromb Res. 2010; 126(1):e51-6.

Rad: D26.03
Tillstånd: Kronisk tromboembolisk pulmonell hypertension
Åtgärd: Trombendartärektomi

Rekommendation

1	2	3	4	**5**	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt på viktiga effektmått. Operationsrisken är hög. Klinisk erfarenhet visar att ingreppet i betydande andel ger mycket stor förbättring i funktion och symtom.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Trombotisk pulmonell hypertension definieras av ett förhöjt medeltryck i lungartären (≥ 25 mmHg) orsakat av tromboembolism i lungartärerna. Tillståndet uppkommer i efterförloppet hos 1–5 procent av patienter som drabbas av akut lungembolism och är vanligare hos de som drabbas av återkommande lungembolier. Pulmonell trombendartärektomi innebär ett stort kirurgiskt ingrepp, med sternotomi och hjärt-lungmaskin.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av trombendartärektomi på 30-dagarsmortalitet, långtidsöverlevnad, funktionsnivå samt på medeltryck i lungartär vid kronisk tromboembolisk pulmonell hypertension. Det vetenskapliga underlaget bedöms vara otillräckligt eftersom det endast finns observationsstudier med allvarliga begränsningar i studiekvaliten att tillgå.

En av de ingående studierna (en systematisk översikt) delade in patienterna i de med proximala tromber respektive de med distala tromber. Studien var icke-randomiserad men jämförde totalt 360 opererade med 144 icke-opererade patienter. I subgruppen med proximala tromber hade opererade patienter både bättre 10-årsöverlevnad (95 procent jämfört med 81 procent) och bättre 15-årsöverlevnad (91 procent jämfört med 56 procent) jämfört med icke-opererade. För subgruppen med distala tromber fanns inga signifikanta skillnader avseende 10-årsöverlevnad (72 procent jämfört med 70 procent) eller 15-årsöverlevnad (30 procent jämfört med 33 procent) för opererade patienter jämfört med icke-opererade.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Upp till 30 procent av opererade patienter drabbas av reperfusionsorsakat lungödem vilket vanligtvis är övergående dagarna efter operationen. Övriga komplikationer påminner om de för liknande hjärtkirurgiska ingrepp med huvudsakliga risker i form av neurologiska komplikationer, postoperativ blödning och infektioner.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en systematisk översikt som inkluderar data från 19 observationsstudier [1]. Slutsatserna baseras på 2 675 personer för 30-dagarsmortalitet, 1 294 personer för långtidsöverlevnad, 2 113 personer för funktionsnivå och 2 251 personer för medeltryck i lungartär.

Det saknas randomiserade studier inom området och slutsatserna baseras på de observationsstudier som finns tillgängliga. I två av studierna som ingick i den systematiska översikten gjordes jämförelser med en icke-opererad kohort med mer distal sjukdom. I de övriga 17 observationsstudierna rapporterades resultat enbart för patienter som genomgått pulmonell trombendartärektomi och utan kontrollgrupp.

Saknas någon information i studierna?

Det saknas randomiserade kontrollerade studier för åtgärden samt studier med en jämförbar kontrollgrupp.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Rahnavardi, M, Yan, TD, Cao, C, Vallely, MP, Bannon, PG, Wilson, MK. Pulmonary thromboendarterectomy for chronic thromboembolic

pulmonary hypertension : a systematic review. Ann Thorac Cardiovasc Surg. 2011; 17(5):435-45.

Rad: D27.01
Tillstånd: Kronisk tromboembolisk pulmonell hypertension, tekniskt inoperabel
Åtgärd: Behandling med stimulerare av lösligt guanylatcyklas

Rekommendation

1	2	3	4	**5**	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad. Det finns måttligt stark evidens för att åtgärden har effekt på de effektmått som finns studerade inom området (ej mortalitet). Erfarenheterna av åtgärden är än så länge begränsade. Det saknas behandlingsalternativ med bevisad effekt.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Pulmonell hypertension betyder högt blodtryck i lungartärerna och är ett delfenomen i ett brett panorama av sjukdomstillstånd. Pulmonell hypertension definieras som medeltryck i lungartären i vila ≥ 25 mmHg uppmätt vid hjärtkateterisering. En uppskattning av det systoliska lungartärtrycket kan erhållas genom ekokardiografi.

Pulmonell hypertension indelas i fem huvudgrupper [1]. Grupp 4 är kronisk tromboembolisk pulmonell hypertension (CTEPH), varvid tromboembolism i lungartärerna resulterar i en ökad lungkärlsresistens (PVR), ökat tryck och ökad belastning för hjärtats högerkammare. CTEPH kan ses hos patienter diagnostiserade med en episod av akut lungembolisering, där blodförtunnande behandling ej lyckats lösa upp tromberna fullständigt, men också hos patienter där ett akut insjuknande ej har diagnostiserats. CTEPH medför betydande sjuklighet och dödlighet.

En av de läkemedelsgrupper som har introducerats under senare år för behandling av pulmonell hypertension typ 1 (PAH, pulmonell arteriell hypertension) är stimulerare av lösligt guanylatcyklas (sGC), med i dagsläget en godkänd substans (riociguat). Riociguat verkar uppströms i samma system som 5-fosfodiesterashämmare och orsakar vasodilatation och motverkar cellproliferation. Riociguat har även studerats vid CTEPH, för patienter med distala embolier som därför ej är tillgängliga för den vedertagna behandlingen för detta tillstånd, pulmonell trombendartärektomi (PTEA), eller för patienter med kvarvarande pulmonell hypertension efter PTEA.

Behandlingen syftar till att sänka lungkärlsresistensen, förbättra högerkammarens funktion, förbättra patientens funktionsgrad, minska symtom och förbättra överlevnad.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid teknisk inoperabel CTEPH ger behandling med stimulerare av lösligt guanylatcyklas

- en ökad gångsträcka med i genomsnitt 46 meter jämfört med placebo under en uppföljningstid på 16 veckor (måttligt vetenskapligt underlag)
- en förbättrad funktionsklass enligt WHO jämfört med placebo (måttligt vetenskapligt underlag)
- en minskning av lungkärlsresistens på 246 dyn·s/cm^5 jämfört med placebo (måttligt vetenskapligt underlag)
- en ökad hjärtminutvolym i höger kammare på 0,9 l/min jämfört med placebo (måttligt vetenskapligt underlag).

I en open-label uppföljningsstudie sågs bibehållen förbättring av arbetsförmåga och funktionsklass jämfört med baslinjen efter ett år och inga ytterligare biverkningar [3].

En mindre studie har också undersökt kombinationen av riociguat med 5-fosfodiesterashämmare vid PAH. Studien såg ingen nytta av kombinationen, men däremot ett ökat behandlingsavslutande på grund av hypotoni, talande för att dessa preparat ej bör kombineras.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Biverkningar som i den randomiserade kontrollerade studien rapporterades i högre grad hos patienter behandlade med riociguat jämfört med placebo var synkope (2 procent av behandlade patienter), gastrit (1 procent), akut njursvikt (1 procent) och hypotoni (1 procent). I en något större randomiserad studie av PAH med samma preparat [2] rapporterades också följande som biverkningar: presynkope, yrsel, illamående, huvudvärk, dyspepsi, reflux, nästäppa, diarré, perifera ödem, anemi, hjärtklappning och stegrade leverskademarkörer.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en randomiserad kontrollerad studie (CHEST) som inkluderade 261 personer [3]. En extensionsstudie med open-label över ett år med samma personer har publicerats [4].

Saknas någon information i studierna?

För behandling med stimulerare av lösligt guanylatcyklas vid CTEPH saknas studier av tillräcklig storlek och duration för analys av effekt på överlevnad och hospitalisering. Det saknas också studier av effekten hos patienter som på grund av hög ålder eller komorbiditeter inte är tänkbara för PTEA.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar

Referenser

1. Simonneau, G, Robbins, IM, Beghetti, M, Channick, RN, Delcroix, M, Denton, CP, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2009; 54(1 Suppl):S43-54.
2. Ghofrani, HA, Galie, N, Grimminger, F, Grunig, E, Humbert, M, Jing, ZC, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med. 2013; 369(4):330-40.
3. Ghofrani, HA, D'Armini, AM, Grimminger, F, Hoeper, MM, Jansa, P, Kim, NH, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. N Engl J Med. 2013; 369(4):319-29.
4. Simonneau, G, D'Armini, AM, Ghofrani, HA, Grimminger, F, Hoeper, MM, Jansa, P, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a long-term extension study (CHEST-2). Eur Respir J. 2015; 45(5):1293-302.

Rad: D28.01
Tillstånd: Järnbrist, med eller utan anemi, vid symtomgivande kronisk hjärtsvikt
Åtgärd: Behandling med parenteralt järn

Rekommendation

1	2	3	4	5	**6**	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad. Åtgärden har effekt på flera viktiga effektmått dock ej mortalitet. Det är en kort uppföljningstid i studierna och erfarenheterna av åtgärden i klinisk praxis är än så länge begränsade.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Allvarlighetsgraden av hjärtsvikt kan klassificeras i fyra funktionsklasser med New York Heart Association (NYHA) Functional Classification. Det aktuella tillståndet avser diagnostiserad järnbrist med eller utan anemi vid symtomgivande kronisk hjärtsvikt i funktionsgrupp NYHA II–III med en ejektionsfraktion (EF) på 40–45 procent eller lägre. Järnbrist i detta sammanhang definieras som ferritin-värde lägre än 100 ng/ml eller 100–300 ng/ml om transferrinmättnad är under 20 procent. Anemi diagnostiseras som ett Hb-

värde på 120 g/l eller lägre. Åtgärden innebär intravenös behandling med 500–1000 mg järn (ferric carboxylmaltos).

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid järnbrist, med eller utan anemi, vid symtomgivande kronisk hjärtsvikt ger behandling med parenteralt järn (ferric carboxylmaltos)

- en förbättring av livskvalitet mätt med PGA på 2,48 enheter (95-procentigt konfidensintervall 1,49–4,14) vid samtidig anemi respektive på 2,60 enheter (1,55–4,35) utan samtidig anemi, vid 24 veckor jämfört med placebo (starkt vetenskapligt underlag) (Effekten är oberoende av hemoglobinnivån före behandling.)
- 33±11 meters ökning av 6 minuters gångsträcka efter 24 veckor jämfört med placebo (starkt vetenskapligt underlag) (Effekten är oberoende av hemoglobinnivån före behandling.)
- förbättrad NYHA med minst en funktionsklass (odds ratio 1,90, 95-procentigt konfidensintervall 1,06–3,40) vid samtidig anemi och (odds ratio 3,39, 95-procentigt konfidensintervall 1,70–6,75) utan samtidig anemi (starkt vetenskapligt underlag)
- 47 procents lägre risk för död eller återinläggning på sjukhus på grund av försämrad hjärtsvikt jämfört med placebo (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av parenteral järnsubstitution på mortalitet vid symtomgivande kronisk hjärtsvikt och järnbrist med eller utan anemi.

Effekten av åtgärden är kliniskt relevant för patienter med symtomgivande kronisk hjärtsvikt som begränsas av nedsatt funktionsförmåga och nedsatt livskvalitet.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Det fanns ingen skillnad i biverkningar mellan behandlingsgrupp och placebo och de få biverkningar som rapporterats i en metaanalys av säkerhet vid parenteral järnbehandling var huvudsakligen av mindre allvarlig grad och endast ett fåtal var allvarliga hypersensibilitetsreaktioner [1].

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår två randomiserade kontrollerade studier. Slutsatserna baseras på 760 personer för hospitalisering och mortalitet, 720 personer för 6 minuters gångtest, 707 personer för NYHA-klass och 249–702 personer för livskvalitet. Cirka hälften av patienterna var i NYHA II.

I studien CONFIRM-HF [2] var förändring av 6 minuters gångsträcka efter 24 veckor primär endpoint, sekundära endpoints var förändring i NYHA-klass, hälsorelaterad livskvalitet mätt med PGA (patient global assessment) och KCCQ (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire), behov av sjukhus-

vård på grund av försämrad hjärtsvikt och död. Studien som inkluderade kronisk hjärtsvikt i NYHA II–III med EF på 45 procent eller lägre pågick i 52 veckor och utvärderingar gjordes vid 6, 12, 24, 36 och 52 veckor. I studien FAIR-HF [3], som studerade skillnader avseende effekter av parenteralt järn vid anemi/ej anemi vid symtomgivande kronisk hjärtsvikt var hälsorelaterad livskvalitet mätt med PGA och förändring i NYHA-klass efter 24 veckor primär endpoint, förändring i 6 minuters gångsträcka, hälsorelaterad livskvalitet mätt med KCCQ, behov av sjukhusvård på grund av försämrad hjärtsvikt och död var sekundär endpoint. För patienter i NYHA II krävdes EF på 40 procent eller lägre och för NYHA III EF på 45 procent eller lägre för inklusion. Patienter med signifikant lever- eller njursvikt exkluderades. Ingen av studierna hade behov av sjukhusvård på grund av försämrad hjärtsvikt och mortalitet som primär endpoint.

Saknas någon information i studierna?

Ingen relevant information saknas i studierna.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Avni, T, Bieber, A, Grossman, A, Green, H, Leibovici, L, Gafter-Gvili, A. The safety of intravenous iron preparations: systematic review and meta-analysis. Mayo Clinic proceedings. 2015; 90(1):12-23.
2. Ponikowski, P, van Veldhuisen, DJ, Comin-Colet, J, Ertl, G, Komajda, M, Mareev, V, et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiencydagger. Eur Heart J. 2015; 36(11):657-68.
3. Filippatos, G, Farmakis, D, Colet, JC, Dickstein, K, Luscher, TF, Willenheimer, R, et al. Intravenous ferric carboxymaltose in iron-deficient chronic heart failure patients with and without anaemia: a subanalysis of the FAIR-HF trial. European journal of heart failure. 2013; 15(11):1267-76.

Genetisk hjärt-kärlsjukdom och medfödda hjärtfel

Därför belyser vi området

Genetisk hjärt-kärlsjukdom

Ett antal hjärt-kärlsjukdomar är ärftliga, såsom familjär hyperkolesterolemi, familjära kardiomyopatier och jonkanalsjukdomar samt familjär aortasjukdom. Gemensamt för dessa sjukdomar är att plötslig död kan vara den första manifestationen samt att de ofta drabbar unga och i övrigt friska personer. För alla dessa sjukdomar finns, när de väl har upptäckts, etablerade program för vidare diagnostik, behandling och uppföljning. Trots detta är genetiska hjärt-kärlsjukdomar underdiagnostiserade i Sverige i dag.

Kaskadtestning är en strategi för att tidigt upptäcka och diagnostisera flera olika genetiska hjärt-kärlsjukdomar. Det innebär att hälso- och sjukvården med hjälp av kliniska eller genetiska test genomför en släktutredning utifrån en person med känd genetisk hjärt-kärlsjukdom.

Medfödda hjärtfel

Andelen vuxna i Sverige med medfödda hjärtfel (GUCH) uppskattas till knappt 50 000. Men många av dessa personer, upp till 40 procent, följs inte upp vid specialiserade GUCH-verksamheter. Dessa personer utsätts för en ökad risk för förtida död och ett ökat behov av mer akuta åtgärder. Störst risk för att inte följas upp har personer med enkla hjärtfel, men risken är betydande även för dem med komplexa fel. Det finns i dag behov inom hjärtsjukvården att på ett strukturerat sätt kunna rapportera och föra över patienter till den specialiserade GUCH-verksamheten.

Detta ingår i området

Riktlinjerna tar bland annat upp diagnostik av medfödda hjärtfel, kaskadtestning av genetiska hjärt-kärlsjukdomar och vikten av konsultation med GUCH-specialist vid olika medfödda hjärtfel.

Utgångspunkten för avgränsningen i riktlinjerna har varit tillstånd och åtgärder där det har funnits misstanke om praxisskillnader, där det har tillkommit ny kunskap, där det vetenskapliga stödet för åtgärden har varit oklart eller där åtgärderna innebär höga kostnader.

Tillstånd och åtgärder

Rad: E01.01

Tillstånd: Foster med förälder eller syskon som har medfött hjärtfel

Åtgärd: Fetal ekokardiografi

Rekommendation

1	2	3	**4**	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Tillståndet för fostret har en stor svårighetsgrad. Den diagnostiska säkerheten är hög när undersökningen utförs av en specialist. Risken att få ett barn med medfött hjärtfel om man fått det tidigare eller själv har medfött hjärtfel är förhöjd.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

- Vid transposition av de stora artärerna och vid hypoplastiskt vänsterkammarsyndrom finns det studier som visar att prenatal diagnostik leder till förbättrat postnatalt behandlingsresultat (visst vetenskapligt underlag) [1, 2].

Risken för upprepning av medfödda hjärtfel är något ökad (1–9 procent beroende på typ av hjärtfel) i en familj där en förälder eller ett syskon har fötts med medfött hjärtfel [3, 4]. I sådana riskgrupper kan tidig fetal ekokardiografi, utförd av specialist i graviditetsvecka 17–19, adekvat bedömas hos 95 procent av patienterna. Man kan dessutom upptäcka allvarliga hjärtfel med en sensitivitet på 80 procent [5, 6].

Vilka studier ingår i granskningen?

En uppdaterad litteratursökning gjordes 2015-04-28 och 2015-05-06. Socialstyrelsens bedömning är att slutsatserna är oförändrade. Ny litteratur är dock tillagd i referenslistan [7-9].

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Simpson, JM, Sharland, GK. Fetal tachycardias: management and outcome of 127 consecutive cases. Heart. 1998; 79(6):576-81.

2. Tworetzky, W, McElhinney, DB, Reddy, VM, Brook, MM, Hanley, FL, Silverman, NH. Improved surgical outcome after fetal diagnosis of hypoplastic left heart syndrome. Circulation. 2001; 103(9):1269-73.
3. Carvalho, JS, Moscoso, G, Tekay, A, Campbell, S, Thilaganathan, B, Shinebourne, EA. Clinical impact of first and early second trimester fetal echocardiography on high risk pregnancies. Heart. 2004; 90(8):921-6.
4. Randall, P, Brealey, S, Hahn, S, Khan, KS, Parsons, JM. Accuracy of fetal echocardiography in the routine detection of congenital heart disease among unselected and low risk populations: a systematic review. BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology. 2005; 112(1):24-30.
5. Bonnet, D, Coltri, A, Butera, G, Fermont, L, Le Bidois, J, Kachaner, J, et al. Detection of transposition of the great arteries in fetuses reduces neonatal morbidity and mortality. Circulation. 1999; 99(7):916-8.
6. Comas Gabriel, C, Galindo, A, Martinez, JM, Carrera, JM, Gutierrez-Larraya, F, de la Fuente, P, et al. Early prenatal diagnosis of major cardiac anomalies in a high-risk population. Prenatal diagnosis. 2002; 22(7):586-93.
7. Wright, L, Stauffer, N, Samai, C, Oster, M. Who should be referred? An evaluation of referral indications for fetal echocardiography in the detection of structural congenital heart disease. Pediatric cardiology. 2014; 35(6):928-33.
8. Fesslova, V, Brankovic, J, Lalatta, F, Villa, L, Meli, V, Piazza, L, et al. Recurrence of congenital heart disease in cases with familial risk screened prenatally by echocardiography. Journal of pregnancy. 2011; 2011:368067.
9. Gill, HK, Splitt, M, Sharland, GK, Simpson, JM. Patterns of recurrence of congenital heart disease: an analysis of 6,640 consecutive pregnancies evaluated by detailed fetal echocardiography. J Am Coll Cardiol. 2003; 42(5):923-9.

Rad: E02.01
Tillstånd: Barn med kromosomrubbningar eller andra syndrom som innebär ökad risk för medfött hjärtfel
Åtgärd: Basal hjärtutredning och ekokardiografi

Rekommendation

1	**2**	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad och risken för medfödda hjärtfel i populationen är förhöjd.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

- Ekokardiografisk undersökning har en mycket hög sensitivitet och specificitet för diagnostik av medfödda hjärtfel. Ekokardiografi var diagnostiskt överlägset konventionell diagnostik baserad på klinik, EKG och lungröntgen vars sensitivitet endast var 71 procent (visst vetenskapligt underlag) [1].

Medfödda hjärtfel är klart överrepresenterade hos individer med kromosomrubbningar. Hos barn med Downs syndrom finns medfött hjärtfel i 40–50 procent av fallen [2], vanligen kammarseptumdefekt eller komplett atrioventrikulär septumdefekt. Kromosom 22q11 deletion är överrepresenterat vid ett flertal conotruncala medfödda hjärtfel [3]. Vid Noonans syndrom föreligger ofta förmaksseptumdefekt (ASD), valvulär pulmonalstenos och/eller hypertrofisk kardiomyopati [4]. Flickor med Turners syndrom har medfött hjärtfel, särskilt coarctatio aortae och valvulär aortastenos, i 20–30 procent av fallen [5].

Vilka studier ingår i granskningen?

Socialstyrelsens bedömning 2015 är att slutsatserna från 2008 kvarstår och att det därför inte finns behov av ny litteratursökning.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Picano, E, Lattanzi, F, Orlandini, A, Marini, C, L'Abbate, A. Stress echocardiography and the human factor: the importance of being expert. J Am Coll Cardiol. 1991; 17(3):666-9.
2. Khositseth, A, Tocharoentanaphol, C, Khowsathit, P, Ruangdaraganon, N. Chromosome 22q11 deletions in patients with conotruncal heart defects. Pediatric cardiology. 2005; 26(5):570-3.
3. Noonan, JA. Hypertelorism with Turner phenotype. A new syndrome with associated congenital heart disease. American journal of diseases of children (1960). 1968; 116(4):373-80.
4. Mazzanti, L, Cacciari, E. Congenital heart disease in patients with Turner's syndrome. Italian Study Group for Turner Syndrome (ISGTS). The Journal of pediatrics. 1998; 133(5):688-92.
5. Tubman, TR, Shields, MD, Craig, BG, Mulholland, HC, Nevin, NC. Congenital heart disease in Down's syndrome: two year prospective early screening study. Bmj. 1991; 302(6790):1425-7.

Rad: E03.01
Tillstånd: Barn och vuxna med kraftigt förhöjda nivåer av totalkolesterol eller LDL-kolesterol
Åtgärd: Diagnostik avseende familjär hyperkolesterolemi

Rekommendation

1	2	**3**	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor svårighetsgrad och det råder en underdiagnostik i Sverige. Tidig diagnos och behandling minskar risken för insjuknande och död i ischemisk hjärtsjukdom.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Familjär hyperkolesterolemi (FH) är en genetisk sjukdom med autosomalt dominant nedärvning vilket betyder att den drabbar könen lika och förekommer i varje generation. Varje barn och syskon (förstagradssläktingar) till en drabbad individ löper 50 procents risk att ha sjukdomen.

Prevalensen av FH i den allmänna befolkningen är osäker. I en studie från Köpenhamn skattades att 1 på 200 individer hade trolig eller definitiv FH baserat på holländska Dutch Lipid Clinic Network-kriterier (DLCN) [1], medan man i Norge skattade prevalensen något lägre, till cirka 1 på 300 individer [2].

FH leder till tidig ischemisk hjärtsjukdom men är behandlingsbar med lipidsänkande farmaka, framför allt statiner, som visat sig minska insjuknande och död i ischemisk hjärtsjukdom vid FH [3, 4].

Det finns flera allmänt accepterade kliniska diagnoskriterier vid FH, till exempel Simon Broome [5], DLCN [6] och MedPed [7]. Dessa tar hänsyn till kliniska fynd såsom förekomst av prematur ischemisk hjärtsjukdom hos individen och i familjen, statusfynd såsom senxantom, kolesterolnivåer och, om tillgängligt, resultat av genetisk testning. Innan man tillämpar något av ovanstående kriterier ska sekundär hyperlipidemi, till exempel vid hypotyreos, diabetes, leversjukdom eller njursjukdom, ha uteslutits.

Ett avgörande problem är att identifiera fall med FH i den allmänna populationen. Flera strategier har utvärderats, där det visat sig att kaskadtestning, utgående från kända fall med FH är det mest kostnadseffektiva [5]. Således kan det kliniska problemet delas upp i två delar, först diagnostik av FH hos en individ med höga kolesterolvärden, åtföljt av kaskadtestning i familjen för att identifiera fler fall. I Sverige bedöms att endast några procent av FH-fallen är diagnostiserade i dag. Syftet är att belysa det aktuella evidensläget för de kliniska diagnoskriterier som i dag används vid FH.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Hos barn och vuxna med kraftigt förhöjda nivåer av totalkolesterol eller LDL-kolesterol har DLCN-kriterierna

- 42 procents sensitivitet och 88 procents specificitet att prediktera resultatet av en molekylärgenetiskt fastställd diagnos hos patienter med definitiv FH enligt DLCN-kriterierna (begränsat vetenskapligt underlag)
- 99 procents sensitivitet och 6 procents specificitet att prediktera resultatet av en molekylärgenetiskt fastställd diagnos hos patienter med definitiv eller möjlig FH enligt DLCN-kriterierna (begränsat vetenskapligt underlag).

Hos barn och vuxna med kraftigt förhöjda nivåer av totalkolesterol eller LDL-kolesterol har Simon Broome-kriterierna

- 34 procents sensitivitet och 89 procents specificitet att prediktera resultatet av en molekylärgenetiskt fastställd diagnos hos patienter med definitiv FH enligt Simon Broome-kriterierna (begränsat vetenskapligt underlag)
- 90 procents sensitivitet och 29 procents specificitet att prediktera resultatet av en molekylärgenetiskt fastställd diagnos hos patienter med definitiv eller möjlig FH enligt Simon Broome-kriterierna (begränsat vetenskapligt underlag).

Hos barn och vuxna med kraftigt förhöjda nivåer av totalkolesterol har MEDPED-kriterierna

- 63 procents sensitivitet och 73 procents specificitet att prediktera resultatet av en molekylärgenetiskt fastställd diagnos hos patienterna (begränsat vetenskapligt underlag).

Hos barn och vuxna med kraftigt förhöjda nivåer av LDL-kolesterol har MEDPED-kriterierna

- 70 procents sensitivitet och 70 procents specificitet att prediktera resultatet av en molekylärgenetiskt fastställd diagnos hos patienterna (begränsat vetenskapligt underlag).

Användande av något av ovanstående diagnoskriterier kommer att medföra möjlighet till ökad diagnostik (med åtföljande behandling) av FH i befolkningen. DLCN- och Simon Broome-kriterier är ungefär lika bra på att diagnostisera FH, båda är bättre än MEDPED-kriterier. Frekvensen av upptäckta

mutationer (och specificiteten) är hög endast om sensitiviteten är mycket låg, och vice versa.

För att hitta de flesta mutationsbärarna, måste även patienter med möjlig FH-diagnos, inte bara de med definitiv diagnos, genomgå molekylärgenetiska analyser, vilket kan leda till en mutationsdetektionsfrekvens som är så låg som 30–40 procent. Effekten bedöms vara kliniskt relevant.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden kan ge psykologiska effekter av att identifiera sjukdomen FH som familjär, med den risk det innebär för släktingarna att insjukna i tidig ischemisk hjärtsjukdom. Vid all genetisk testning bör genetisk information och vägledning erbjudas både före provtagning och i samband med provsvar. Beredskap bör finnas för att kunna ta hand om eventuell krisreaktion hos den undersökte, men även för eventuella konsekvenser i den undersöktes släkt.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en retrospektiv studie [8]. Den är i sin tur citerad i mycket omfattande riktlinjer för FH från National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Storbritannien 2008 [9].

I NICE har man utvärderat olika strategier för diagnostik av FH hos indexpersonen:

- mätning av total- och LDL-kolesterol
- kliniska tecken, till exempel senxantom
- användande av olika diagnoskriterier, till exempel Simon Broome, DLCN eller MedPed
- DNA-test
- kombination och/eller sekvenser av ovanstående test
- familjehistoria.

Konklusionen blev att ingen enskild metod är tillräcklig för att användas exklusivt i diagnostiken. Därför rekommenderas i dag diagnoskriterier som tar hänsyn till lipidnivåer, statusfynd, familjehistoria och DNA-diagnostik. I NICE riktlinjer rekommenderas Simon Broome-kriterier på grund av deras enkelhet och att de utvecklats med utgångspunkt från populationen i Storbritannien. European Atherosclerosis Society rekommenderar 2013 användande av DLCN-kriterier vid case-finding [10].

Amerikanska National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia rekommenderar 2011 att använda MEDPED-, Simon Broome- eller DLCN-kriterier i diagnostiken [11, 12].

Australian Atherosclerosis Society rekommenderar 2011 att DLCN-kriterier bör användas och patienter med trolig eller definitiv FH ska remitteras till klinik som utreder och behandlar blodfettsrubbningar [13].

Saknas någon information i studierna?

Den studie som ligger till grund för bedömningen är i sammanhanget ganska liten, men det är den enda som direkt har jämfört sensitivitet och specificitet för de tre olika diagnoskriterierna som är allmänt accepterade och använda.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Benn, M, Watts, GF, Tybjaerg-Hansen, A, Nordestgaard, BG. Familial hypercholesterolemia in the danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2012; 97(11):3956-64.
2. Heiberg, A, Berg, K. The inheritance of hyperlipoproteinaemia with xanthomatosis. A study of 132 kindreds. Clinical genetics. 1976; 9(2):203-33.
3. Neil, A, Cooper, J, Betteridge, J, Capps, N, McDowell, I, Durrington, P, et al. Reductions in all-cause, cancer, and coronary mortality in statin-treated patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia: a prospective registry study. Eur Heart J. 2008; 29(21):2625-33.
4. Versmissen, J, Oosterveer, DM, Yazdanpanah, M, Defesche, JC, Basart, DC, Liem, AH, et al. Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study. BMJ. 2008; 337:a2423.
5. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. BMJ. 1991; 303(6807):893-6.
6. World Health Organization. Familial hypercholesterolemia—report of a second WHO Consultation. Geneva, Switzerland (WHO publication no. WHO/HGN/FH/CONS/99.2); 1999.
7. Williams, RR, Hunt, SC, Schumacher, MC, Hegele, RA, Leppert, MF, Ludwig, EH, et al. Diagnosing heterozygous familial hypercholesterolemia using new practical criteria validated by molecular genetics. Am J Cardiol. 1993; 72(2):171-6.
8. Damgaard, D, Larsen, ML, Nissen, PH, Jensen, JM, Jensen, HK, Soerensen, VR, et al. The relationship of molecular genetic to clinical diagnosis of familial hypercholesterolemia in a Danish population. Atherosclerosis. 2005; 180(1):155-60.
9. DeMott K, Nherera L, Shaw EJ, Minhas R, Humphries SE, Kathoria M, et al. Clinical Guidelines and Evidence Review for Familial hypercholesterolaemia: the identification and management of adults and children with familial hypercholesterolaemia. London: National Collaborating Centre for Primary Care and Royal College of General Practitioners; 2008.
10. Nordestgaard, BG, Chapman, MJ, Humphries, SE, Ginsberg, HN, Masana, L, Descamps, OS, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J. 2013; 34(45):3478-90a.
11. Goldberg, AC, Hopkins, PN, Toth, PP, Ballantyne, CM, Rader, DJ, Robinson, JG, et al. Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial

Hypercholesterolemia. Journal of clinical lipidology. 2011; 5(3 Suppl):S1-8.
12. Hopkins, PN, Toth, PP, Ballantyne, CM, Rader, DJ. Familial hypercholesterolemias: prevalence, genetics, diagnosis and screening recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. Journal of clinical lipidology. 2011; 5(3 Suppl):S9-17.
13. Watts, GF, Sullivan, DR, Poplawski, N, van Bockxmeer, F, Hamilton-Craig, I, Clifton, PM, et al. Familial hypercholesterolaemia: a model of care for Australasia. Atherosclerosis Supplements. 2011; 12(2):221-63.

Rad: E04.01
Tillstånd: Familjär hyperkolesterolemi, familjära kardiomyopatier och jonkanalsjukdomar samt familjär aortasjukdom
Åtgärd: Kaskadtestning

Rekommendation

1	2	**3**	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Tillståndet har en stor svårighetsgrad och det råder en underdiagnostik i Sverige. Tidig upptäckt och behandling av sjukdomarna leder till minskad sjuklighet och dödlighet.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Ett antal kardiovaskulära sjukdomar är ärftliga, med autosomalt dominant ärftlighetsgång. Flera av dessa kan debutera med livshotande arytmier, andra kan vara symtomfria långt in i en närmast irreversibel patologisk utveckling. Patientens förstagradssläktingar (föräldrar, syskon och barn) löper 50 procents risk att utveckla samma sjukdom.

En observationsstudie med totalt 2 146 personer med diagnostiserad familjär hyperkolesterolemi (FH) visar på en 76-procentig riskreduktion (95-procentigt konfidensintervall 0,18–0,30) för koronar hjärtsjukdom för statinbehandlade personer jämfört med en obehandlad kontrollgrupp [1]. En annan observationsstudie med 3 382 personer med FH visade på en minskning från 3,4 till 2,1 gånger ökad risk för mortalitet i koronar hjärtsjukdom [2]. Tidig identifiering av familjemedlemmar i riskzonen är därför ändamålsenlig. Denna identifiering kan göras med hjälp av kliniska och genetiska undersökningar, ofta utgående från en sjuk indexperson, så kallad kaskadtestning. Principen för en kaskadtestning är att man undersöker en indexpersons förstagradssläktingar (föräldrar, syskon och barn). Testningen utökas sedan i

familjen om någon av dessa visar sig vara sjuk. Kaskadtestning kan ske som en klinisk undersökning eller som en genetisk undersökning (anlagsbärartest). Anlagsbärartest är bara möjligt när den genetiska orsaken till sjukdomen är känd.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid FH, familjära kardiomyopatier (hypertrofisk kardiomyopati, arytmogen högerkammarkardiomyopati, dilaterad kardiomyopati, restriktiv kardiomyopati, non-compaction kardiomyopati), familjära jonkanalsjukdomar (långt QT-syndrom, katekolaminerg polymorf ventrikeltakykardi, Brugadas syndrom, kort QT-syndrom) eller familjär aortasjukdom (thorakala aortaaneurysm, aortadissektioner, inkl. Marfans syndrom) ger kaskadtestning

- behov av att testa 1,7 till 5 förstagradssläktingar för att identifiera en sjuk individ, jämfört med populationsscreening, när minst 500 till många tusen individer (sjukdomens prevalens i befolkningen) behöver screenas för att identifiera en sjuk individ (begränsat vetenskapligt underlag)
- nyinsättning av behandling till 199 av 308 mutationsbärare (65 procent) för LQTS, 85 av 120 mutationsbärare (71 procent) för CPVT, 5 av 81 mutationsbärare (6 procent) för Brugadas syndrom (begränsat vetenskapligt underlag)
- fullföljd klinisk testning på 173 av 302 (57 procent) och fullföljd genetisk testning på 84 av 213 (39 procent) av de personer som erbjöds kaskadtestning vid HCM och DCM (begränsat vetenskapligt underlag).

Effekten av kaskadtestning bedöms vara kliniskt relevant.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden kan ge psykologiska effekter av att identifiera sjukdomen som familjär, med den risk det innebär för släktingarna att insjukna i samma hjärtkärlsjukdom. Vid all genetisk testning bör genetisk information och vägledning erbjudas både före provtagning och i samband med provsvar. Beredskap bör finnas för att kunna ta hand om eventuell krisreaktion hos den undersökte, men även för eventuella konsekvenser i den undersöktes släkt.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår 17 studier, varav 1 är en systematisk översikt [3] och 16 är observationsstudier [1, 2, 4-17]. Slutsatserna baseras på 62 449 personer för identifiering av sjukdomsfall vid populationsscreening eller kaskadtestning och 998 personer för betydelse för beslut om behandling.

Kaskadtestning är en effektiv metod för att identifiera personer med samtliga diagnoser. För övriga effektmått finns bara data för vissa av sjukdomarna. Trots att det finns stora patientmaterial för många av sjukdomarna finns det få studier som systematiskt bedömt effekten av kaskadtestning för

fallidentifiering och behandling. Däremot finns ett flertal riktlinjedokument som förespråkar kaskadtestning och genetisk utredning vid FH, kardiomyopatier, jonkanalsjukdomar, familjära thorakala aortaaneurysm och dissektioner (inklusive Marfans syndrom) [18-21].

Saknas någon information i studierna?

Randomiserade studier av kaskadtestning som metod vid familjär hjärt-kärlsjukdom saknas (och kan heller inte förväntas). I bästa fall finns observationsstudier, framför allt när det gäller FH.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Versmissen, J, Oosterveer, DM, Yazdanpanah, M, Defesche, JC, Basart, DC, Liem, AH, et al. Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study. BMJ. 2008; 337:a2423.
2. Neil, A, Cooper, J, Betteridge, J, Capps, N, McDowell, I, Durrington, P, et al. Reductions in all-cause, cancer, and coronary mortality in statin-treated patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia: a prospective registry study. Eur Heart J. 2008; 29(21):2625-33.
3. Marks, D, Wonderling, D, Thorogood, M, Lambert, H, Humphries, SE, Neil, HA. Screening for hypercholesterolaemia versus case finding for familial hypercholesterolaemia: a systematic review and cost-effectiveness analysis. Health Technol Assess. 2000; 4(29):1-123.
4. Albornoz, G, Coady, MA, Roberts, M, Davies, RR, Tranquilli, M, Rizzo, JA, et al. Familial thoracic aortic aneurysms and dissections--incidence, modes of inheritance, and phenotypic patterns. Ann Thorac Surg. 2006; 82(4):1400-5.
5. Baig, MK, Goldman, JH, Caforio, AL, Coonar, AS, Keeling, PJ, McKenna, WJ. Familial dilated cardiomyopathy: cardiac abnormalities are common in asymptomatic relatives and may represent early disease. J Am Coll Cardiol. 1998; 31(1):195-201.
6. Bhatnagar, D, Morgan, J, Siddiq, S, Mackness, MI, Miller, JP, Durrington, PN. Outcome of case finding among relatives of patients with known heterozygous familial hypercholesterolaemia. BMJ. 2000; 321(7275):1497-500.
7. Gaita, F, Giustetto, C, Bianchi, F, Wolpert, C, Schimpf, R, Riccardi, R, et al. Short QT Syndrome: a familial cause of sudden death. Circulation. 2003; 108(8):965-70.
8. Hoedemaekers, YM, Caliskan, K, Michels, M, Frohn-Mulder, I, van der Smagt, JJ, Phefferkorn, JE, et al. The importance of genetic counseling, DNA diagnostics, and cardiologic family screening in left ventricular noncompaction cardiomyopathy. Circulation Cardiovascular genetics. 2010; 3(3):232-9.
9. Hofman, N, Tan, HL, Alders, M, van Langen, IM, Wilde, AA. Active cascade screening in primary inherited arrhythmia syndromes: does it lead to prophylactic treatment? J Am Coll Cardiol. 2010; 55(23):2570-6.

10. Marks, D, Thorogood, M, Neil, SM, Humphries, SE, Neil, HA. Cascade screening for familial hypercholesterolaemia: implications of a pilot study for national screening programmes. Journal of medical screening. 2006; 13(3):156-9.
11. Maron, BJ, Gardin, JM, Flack, JM, Gidding, SS, Kurosaki, TT, Bild, DE. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults. Echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA Study. Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults. Circulation. 1995; 92(4):785-9.
12. Maron, BJ, Nichols, PF, 3rd, Pickle, LW, Wesley, YE, Mulvihill, JJ. Patterns of inheritance in hypertrophic cardiomyopathy: assessment by M-mode and two-dimensional echocardiography. Am J Cardiol. 1984; 53(8):1087-94.
13. Miller, EM, Wang, Y, Ware, SM. Uptake of cardiac screening and genetic testing among hypertrophic and dilated cardiomyopathy families. Journal of genetic counseling. 2013; 22(2):258-67.
14. Moss, AJ, Schwartz, PJ, Crampton, RS, Tzivoni, D, Locati, EH, MacCluer, J, et al. The long QT syndrome. Prospective longitudinal study of 328 families. Circulation. 1991; 84(3):1136-44.
15. Nava, A, Bauce, B, Basso, C, Muriago, M, Rampazzo, A, Villanova, C, et al. Clinical profile and long-term follow-up of 37 families with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2000; 36(7):2226-33.
16. Schwartz, PJ, Stramba-Badiale, M, Crotti, L, Pedrazzini, M, Besana, A, Bosi, G, et al. Prevalence of the congenital long-QT syndrome. Circulation. 2009; 120(18):1761-7.
17. Umans-Eckenhausen, MA, Defesche, JC, Sijbrands, EJ, Scheerder, RL, Kastelein, JJ. Review of first 5 years of screening for familial hypercholesterolaemia in the Netherlands. Lancet. 2001; 357(9251):165-8.
18. Ackerman, MJ, Priori, SG, Willems, S, Berul, C, Brugada, R, Calkins, H, et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). Heart Rhythm. 2011; 8(8):1308-39.
19. Hershberger, RE, Lindenfeld, J, Mestroni, L, Seidman, CE, Taylor, MR, Towbin, JA. Genetic evaluation of cardiomyopathy--a Heart Failure Society of America practice guideline. Journal of cardiac failure. 2009; 15(2):83-97.
20. Hiratzka, LF, Bakris, GL, Beckman, JA, Bersin, RM, Carr, VF, Casey, DE, Jr., et al. 2010 ACCF/ AHA/ AATS/ ACR/ ASA/ SCA/ SCAI/ SIR/ STS/ SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with Thoracic Aortic Disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. Circulation. 2010; 121(13):e266-369.

21. Nordestgaard, BG, Chapman, MJ, Humphries, SE, Ginsberg, HN, Masana, L, Descamps, OS, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J. 2013; 34(45):3478-90a.

Rad: E05.01
Tillstånd: Medfödda hjärtfel
Åtgärd: Fysisk träning inom hjärtrehabilitering

Rekommendation

1	2	3	**4**	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad och åtgärden har effekt på arbetskapacitet. Det vetenskapliga underlaget är dock otillräckligt för att bedöma effekten av fysisk träning på livskvalitet och mortalitet.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Medfödda hjärtfel tillhör de vanligaste missbildningarna med en incidens på knappt 1 procent hos levande födda barn. Tillståndet innefattar både enklare hjärtfel som ventrikelseptumdefekt (VSD), atriumseptumdefekt (ASD) och obstruktioner i utflödet i höger ventrikel (pulmonalisstenoser) samt mer komplexa hjärtfel som Fallot och Fontan. Ett medfött hjärtfel innebär ofta en nedsatt fysisk prestationsförmåga och kan innebära en påverkan på livskvaliteten. Fysisk träning innebär regelbunden individanpassad fysisk träning utprovad av fysioterapeut i syfte att öka fysisk prestationsförmåga speciellt avseende maximal syreupptagning, arbetskapacitet, muskelfunktion, livskvalitet samt att på sikt förhindra uppkomst av livsstilsrelaterade förvärvade sjukdomar.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid medfödda hjärtfel har fysisk träning inom hjärtrehabilitering

- en förbättring av arbetskapacitet med 1,7 till 2,6 ml x kg^{-1} x min^{-1} i form av VO_{2peak} jämfört med kontrollgrupp som inte erhöll fysisk träning (begränsat vetenskapligt underlag)
- en förbättring av arbetskapacitet med 6,1 watt jämfört med kontrollgrupp som inte erhöll fysisk träning (måttligt starkt vetenskapligt underlag)

- en förbättring av arbetskapacitet med 43 procent i form av muskelstyrka jämfört med kontrollgrupp som inte erhöll fysisk träning (begränsat vetenskapligt underlag).

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av fysisk träning inom hjärtrehabilitering på livskvalitet vid medfödda hjärtfel.

Effekten av fysisk träning vid medfödda hjärtfel avseende arbetskapacitet i form av VO_{2peak}, antalet uppnådda watt och muskelstyrka är av klinisk betydelse och i samma relativa storleksordning som vid fysisk träning av friska personer. Denna effekt har betydelse för patientens fysiska funktion och är värdefull för att förhindra uppkomsten av förvärvade livsstilsrelaterade sjukdomar. Effekten av fysisk träning kvarstår så länge fysisk träning bedrivs regelbundet.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

Det ingår en systematisk översikt [1] som inkluderar 29 artiklar, varav 3 är randomiserade kontrollerade studier, 25 är kohortstudier, 1 är en case-report-studie. Utöver det ingår en randomiserad kontrollerad studie i granskningen [2, 3]. Slutsatserna baseras på 143 personer för livskvalitet, 270 personer för arbetskapacitet – VO_{2peak}, 93 personer för arbetskapacitet – watt och 29 personer för arbetskapacitet – muskelstyrka.

Träningsprogrammens längd varade från 6 till 52 veckor, merparten varade i 12 veckor. Träningsfrekvensen varierade från 1 dag/vecka upp till 7 dagar/vecka, medeltalet var 3 gånger/vecka. Träningen bestod av konditionsträning eller muskelfunktionsträning alternativt en kombination av båda. Kontrollgruppen erhöll i de flesta artiklar ingen fysisk träning.

Saknas någon information i studierna?

Studier saknas om effekten av fysisk träning inom hjärtrehabilitering på mortalitet vid medfödda hjärtfel.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Duppen, N, Takken, T, Hopman, MT, ten Harkel, AD, Dulfer, K, Utens, EM, et al. Systematic review of the effects of physical exercise training programmes in children and young adults with congenital heart disease. Int J Cardiol. 2013; 168(3):1779-87.
2. Dulfer, K, Duppen, N, Kuipers, IM, Schokking, M, van Domburg, RT, Verhulst, FC, et al. Aerobic exercise influences quality of life of children and youngsters with congenital heart disease: a randomized controlled trial. The Journal of adolescent health : official publication of the Society for Adolescent Medicine. 2014; 55(1):65-72.

3. Duppen, N, Kapusta, L, de Rijke, YB, Snoeren, M, Kuipers, IM, Koopman, LP, et al. The effect of exercise training on cardiac remodelling in children and young adults with corrected tetralogy of Fallot or Fontan circulation: a randomized controlled trial. Int J Cardiol. 2015; 179:97-104.

Rad: E06.01
Tillstånd: Vuxna med medfödda hjärtfel
Åtgärd: Uppföljning inom GUCH-verksamhet

Rekommendation

1	**2**	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Tillståndets svårighetsgrad kan variera och tidsintervallet mellan uppföljningarna bör anpassas efter tillståndets svårighetsgrad. Minst en bedömning inom GUCH-verksamhet rekommenderas eftersom effekten på mortalitet är stor.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Individer med medfött hjärtfel vilka, under barndom och ungdom, bedömts vara i behov av fortsatt medicinsk uppföljning, och som i samband med överföring till vuxensidan tappar kontakten med sjukvården och inte erbjuds regelbunden uppföljning, utsätts för en ökad risk [1-3]. Uppföljning på GUCH-enhet (GUCH = Grown Up Congenital Heart disease) jämfört med uppföljning hos allmänkardiolog eller ingen uppföljning alls, är associerad med minskad risk för förtida död och ökat behov av subakuta interventioner [1, 3]. Risken för kontaktförlust är störst för personer med enkla hjärtfel men betydande även för personer med komplexa fel [4]. Detta framgår även av svenska data där 40 procent av patienter över 19 år, kända från barnkardiologin, saknar uppföljning på vuxensidan [5]. Strukturerad överrapportering till GUCH-enhet tros kunna minska denna risk. Om behovet och vikten av strukturerad överrapportering råder internationell samstämmighet [6].

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Hos vuxna med medfött hjärtfel ger uppföljning inom GUCH-verksamhet

- en absolut riskreduktion på 6,9 procentenheter på mortalitet jämfört med ingen uppföljning (begränsat vetenskapligt underlag)
- en absolut riskreduktion på 1,3 procentenheter på mortalitet jämfört med uppföljning hos kardiolog (begränsat vetenskapligt underlag).

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av uppföljning inom GUCH-verksamhet på subakuta interventioner för vuxna med medfött hjärtfel.

Brist på uppföljning gäller även patienter med komplexa hjärtfel och är relevant för skandinaviska förhållanden.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår tre kohortstudier [1-3]. Slutsatserna baseras på 10 543 personer för mortalitet och 158 personer för subakuta interventioner.

En studie på 1 085 engelska patienter med Fallots tetrad, opererade i barndomen, visar att 24 procent (216 personer) saknade specialiserad uppföljning på GUCH-enhet. Denna grupp stod för 48 procent av sena dödsfall, en relativ riskökning med 65 procent [2].

En studie följde samtliga vuxna med medfödda hjärtfel i Quebec, n = 71 467, hämtade ur en populationsdatabas mellan 1990 och 2005. Efter nationellt policy-riktlinjearbete 1997 ökade antalet till GUCH-enhet inremitterade patienter och parallellt med detta föll den förväntade dödligheten med 5 procent (riskminskning: -5,0 procent, 95-procentigt konfidens-intervall -10,8 till -0,8procent) [1].

En kohort om 9 458 patienter mellan 18–65 år med indexhändelse = besök hos allmänkardiolog efter 1 januari 1998, följdes till december 2010. Dödligheten bland de som följdes på GUCH-enhet var signifikant lägre, 22 procent, vid justerad Kaplan-Meier-analys [1].

Resultatet från en annan studie med 158 personer studerade effekten av ”brist på uppföljning” på subakuta interventioner [3]. Risken för subakut intervention var 3,1 gånger högre hos personer som inte följts upp jämfört med dem som erhållit regelbunden uppföljning. De som inte följts upp utgjorde 63 procent av den studerade populationen. Av dessa 99 personer visade det sig att 78 behövde någon form av subakut intervention.

En dansk studie värderade behovet av uppföljning hos personer som efter en mediekampanj spontant kontaktade en GUCH-mottagning. Ett tydligt uppföljningsbehov förelåg hos 35 procent av personerna [7].

Saknas någon information i studierna?

Randomiserade studier av regelbunden uppföljning inom GUCH-verksamhet saknas, liksom studier av hur en strukturerad överrapportering från barn- till vuxenkardiologi bäst organiseras.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Mylotte, D, Pilote, L, Ionescu-Ittu, R, Abrahamowicz, M, Khairy, P, Therrien, J, et al. Specialized adult congenital heart disease care: the impact of policy on mortality. Circulation. 2014; 129(18):1804-12.
2. Wray, J, Frigiola, A, Bull, C. Loss to specialist follow-up in congenital heart disease; out of sight, out of mind. Heart. 2013; 99(7):485-90.
3. Yeung, E, Kay, J, Roosevelt, GE, Brandon, M, Yetman, AT. Lapse of care as a predictor for morbidity in adults with congenital heart disease. Int J Cardiol. 2008; 125(1):62-5.
4. Gurvitz, M, Valente, AM, Broberg, C, Cook, S, Stout, K, Kay, J, et al. Prevalence and predictors of gaps in care among adult congenital heart disease patients: HEART-ACHD (The Health, Education, and Access Research Trial). J Am Coll Cardiol. 2013; 61(21):2180-4.
5. SWEDCON. Årsrapport 2012: SWEDCON 2012.
6. Baumgartner, H, Bonhoeffer, P, De Groot, NM, de Haan, F, Deanfield, JE, Galie, N, et al. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). Eur Heart J. 2010; 31(23):2915-57.
7. Iversen, K, Vejlstrup, NG, Sondergaard, L, Nielsen, OW. Screening of adults with congenital cardiac disease lost for follow-up. Cardiology in the young. 2007; 17(6):601-8.

Rad: E07.01
Tillstånd: Graviditet hos person med medfött hjärtfel
Åtgärd: Multidisciplinär konferens och konsultation med GUCH-specialist för ställningstagande till specialistmödravård och specialistförlossning

Rekommendation

1	**2**	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor svårighetsgrad. Kartläggning av risker och fortsatt handläggning av specialkompetens är av stor vikt.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Graviditet hos kvinnor med medfött hjärtfel (GUCH = Grown Up Congenital Heart disease) medför en ökad risk för död och kardiella komplikationer. Även risken för fetala och neonatala komplikationer är förhöjd [1-3].

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av multidisciplinär konferens och konsultation med GUCH-specialist för ställningstagande till specialistmödravård och specialistförlossning, på mortalitet, maternella kardiella, obstetriska samt fetala och neonatala komplikationer vid graviditet hos person med medfött hjärtfel. Det saknas direkta jämförelser mellan gravida kvinnor med medfödda hjärtfel omhändertagna på högspecialiserade enheter och gravida kvinnor med medfödda hjärtfel omhändertagna på icke-specialiserade enheter.

Vid graviditet hos kvinnor med medfött hjärtfel är mödradödligheten och risken för kardiella komplikationer hos modern ökad liksom risken för fetala och neonatala komplikationer [1-3].

En europeisk registerstudie jämförde 872 gravida kvinnor med medfött hjärtfel med en kontrollgrupp från befolkningsregister och sammanställningar av publikationer avseende normalgraviditeter. Studien visar en absolut riskökning för död med 0,49 procent (0,5 procent jämfört med 0,007 procent) hos gravida med hjärtfel jämfört med friska gravida [3].

I en brittisk genomgång av mödradödlighet i samband med graviditet [4] noteras att kardiella orsaker är den vanligaste dödsorsaken hos gravida kvinnor och står för cirka hälften av dödsfallen. Vid noggrann genomgång post mortem fann en grupp utomstående bedömare att ”icke-optimal” vård hade givits i 51 procent av dödsfallen och att det i hälften av dessa fall ansågs ha bidragit till utgången.

Risken för kardiella komplikationer hos modern är kraftigt förhöjd hos gravida med medfödda hjärtfel (6,3 till 11,2 procent) jämfört med friska gravida (< 0,5 procent) [1-3] Risken för komplikationer är relaterad till hjärtfelets svårighetsgrad [1, 3] och de vanligaste komplikationerna är arytmier, hjärtsvikt och tromboemboliska komplikationer [2, 3]. Även en, i sig mindre motiverad, oro hos en gravid kvinna med åtgärdat hjärtfel, kan motivera konsultation med GUCH-specialist.

Risken för fetala och neonatala komplikationer är 20,6 till 29,8 procent hos gravida med hjärtfel jämfört med 9,75 procent hos friska gravida kontroller [1-3]. Risken för att barnet föds med hjärtfel är också förhöjd, 3,5 procent i den största sammanställningen [2] jämfört med 0,8 procent hos friska gravida, vilket också kan öka behovet av högspecialiserad vård i anslutning till förlossningen.

Det råder internationell samstämmighet om vikten av tidig bedömning av multidisciplinära team, att högriskpatienter följs och förlöses på specialiserade enheter samt att diagnostik och interventioner sker på enheter med särskilt hög kompetens och erfarenhet av högriskgraviditeter hos kvinnor med hjärtfel [5].

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår tre studier, varav en är en systematisk översikt och två är registerstudier, avsedda att belysa maternella och fetala risker vid graviditet hos person med medfött hjärtfel [1-3].

Saknas någon information i studierna?

Direkta jämförelser mellan gravida kvinnor med medfödda hjärtfel omhändertagna på högspecialiserade enheter och gravida kvinnor med medfödda hjärtfel omhändertagna på icke-specialiserade enheter saknas.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Drenthen, W, Boersma, E, Balci, A, Moons, P, Roos-Hesselink, JW, Mulder, BJ, et al. Predictors of pregnancy complications in women with congenital heart disease. Eur Heart J. 2010; 31(17):2124-32.
2. Drenthen, W, Pieper, PG, Roos-Hesselink, JW, van Lottum, WA, Voors, AA, Mulder, BJ, et al. Outcome of pregnancy in women with congenital heart disease: a literature review. J Am Coll Cardiol. 2007; 49(24):2303-11.
3. Roos-Hesselink, JW, Ruys, TP, Stein, JI, Thilen, U, Webb, GD, Niwa, K, et al. Outcome of pregnancy in patients with structural or ischaemic heart disease: results of a registry of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2013; 34(9):657-65.
4. Cantwell, R, Clutton-Brock, T, Cooper, G, Dawson, A, Drife, J, Garrod, D, et al. Saving Mothers' Lives: Reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006-2008. The Eighth Report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology. 2011; 118 Suppl 1:1-203.
5. Regitz-Zagrosek, V, Blomstrom Lundqvist, C, Borghi, C, Cifkova, R, Ferreira, R, Foidart, JM, et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2011; 32(24):3147-97.

Rad: E08.01
Tillstånd: Medfött hjärtfel och arytmi
Åtgärd: Konsultation med GUCH-specialist

Rekommendation

1	**2**	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Tillståndet har en stor svårighetsgrad. Bedömning av arytmi i sammanhang av medfödda hjärtfel med avvikande hemodynamik och patofysiologi fordrar specialkompetens.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Arytmier är vanliga hos vuxna med medfödda hjärtfel (GUCH = Grown Up Congenital Heart disease) och en vanlig orsak till plötslig, förtida död [1]. Internationell samstämmighet råder om vikten av specialiserad kunskap och kontakt med GUCH-läkare när arytmier uppträder hos personer med medfött hjärtfel [2].

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av konsultation med GUCH-specialist på mortalitet och livskvalitet vid medfött hjärtfel och arytmi. Det saknas studier för den aktuella frågeställningen.

I en registerstudie med 6 933 personer med medfött hjärtfel var risken att dö 2,8 procent under en uppföljningstid på fyra år. Plötslig hjärtdöd utgjorde 19 procent av dödsfallen vid en medelålder på 39,1 år [1]. Risken för plötslig hjärtdöd har visat sig vara 1,7 till 8 gånger högre för personer med medfött hjärtfel och arytmi jämfört med normalpopulationen. Orsaken kan vara andra, samtidiga medfödda förändringar, ärrbildningar efter tidigare kirurgi samt patologiska förändringar i delar av hjärtat särskilt belastade av volym och tryck [3].

Det råder internationell samstämmighet om att vid arytmi hos vuxna med medfött hjärtfel bör GUCH-specialist konsulteras i syfte att värdera bakomliggande anatomi, värdera eventuellt bakomliggande morfologiska förändringar som substrat för arytmier samt diskutera lämplig terapi [2].

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en registerstudie i syfte att ge en översikt över förekomsten och risken med arytmier hos vuxna med medfödda hjärtfel [1].

Saknas någon information i studierna?

Randomiserade studier av relevanta behandlingsalternativ saknas. Större registerstudier, där personer med arytmi samt med respektive utan medfött hjärtfel jämförs, saknas.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Verheugt, CL, Uiterwaal, CS, van der Velde, ET, Meijboom, FJ, Pieper, PG, van Dijk, AP, et al. Mortality in adult congenital heart disease. Eur Heart J. 2010; 31(10):1220-9.
2. Baumgartner, H, Bonhoeffer, P, De Groot, NM, de Haan, F, Deanfield, JE, Galie, N, et al. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). Eur Heart J. 2010; 31(23):2915-57.
3. Tanel, RE. Preventing sudden death in the adult with congenital heart disease. Current cardiology reports. 2011; 13(4):327-35.

Rad: E09.01
Tillstånd: Medfött hjärtfel och hjärtsvikt
Åtgärd: Konsultation med GUCH-specialist

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad. Diagnostik och behandling skiljer sig avsevärt från den vid hjärtsvikt med annan genes. Det är osannolikt att randomiserade studier kommer att göras på denna frågeställning.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Det tillstånd som personer med medfött hjärtfel (GUCH = Grown Up Congenital Heart disease) och hjärtsvikt har, definieras som sviktande systemkammarfunktion. Systemkammaren (den kammare som pumpar ut blod i systemcirkulationen) kan vara en morfologisk höger- eller vänsterkammare och vara kirurgiskt modifierad, tryck- eller volymbelastad och ibland arbeta i en miljö med starkt reducerad syrgashalt i blodet (cyanos).

Tillståndet i sig är förenat med en hög kort- [1, 2] och långtidsmortalitet. För personer med medfött hjärtfel och hjärtsvikt är 3-årsmortaliteten efter hospitalisering 35 procent vid medelåldern 47 år. För personer med hjärtsvikt

av andra skäl är den hälften, 18 procent i åldersgruppen 35–64 år [3]. Diagnostik och behandling skiljer sig avsevärt från den vid hjärtsvikt med annan genes. Internationell samstämmighet råder om vikten av att vid utredning och behandling beakta de speciella förutsättningar som personer med medfött hjärtfel och hjärtsvikt har, samt att GUCH-specialist bör konsulteras vid hjärtsvikt hos personer med medfött hjärtfel [4].

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av konsultation med GUCH-specialist på mortalitet och livskvalitet vid medfött hjärtfel och hjärtsvikt. Det saknas studier för den aktuella frågeställningen.

Underlag för evidensbaserad terapi för hjärtsvikt hos patienter med medfödda hjärtfel baseras på samstämmighet eftersom patientgruppen sällan eller aldrig ingått i randomiserade studier [4]. De anatomiska och patofysiologiska mekanismerna skiljer sig delvis åt mellan grupper med olika genes till hjärtsvikt och evidensbaserad terapi från andra patientgrupper är således svårvärderad och kan potentiellt ge såväl positiva som negativa effekter [4]. Resultat från två mindre studier kan inte påvisa gynnsamma effekter av konventionell hjärtsviktsbehandling för personer med medfött hjärtfel och hjärtsvikt [5, 6].

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår två studier av större register där morbiditet och mortalitet i anslutning till vård av vuxna med medfött hjärtfel och hjärtsvikt, värderas, i avsikt att belysa tillståndets svårighetsgrad.

Saknas någon information i studierna?

Randomiserade studier saknas men kan ej förväntas. Registerstudier med vårdnivå eller specialitet som registrerad parameter saknas.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Verheugt, CL, Uiterwaal, CS, van der Velde, ET, Meijboom, FJ, Pieper, PG, van Dijk, AP, et al. Mortality in adult congenital heart disease. Eur Heart J. 2010; 31(10):1220-9.
2. Zomer, AC, Vaartjes, I, van der Velde, ET, de Jong, HM, Konings, TC, Wagenaar, LJ, et al. Heart failure admissions in adults with congenital heart disease; risk factors and prognosis. Int J Cardiol. 2013.
3. Shafazand, M, Schaufelberger, M, Lappas, G, Swedberg, K, Rosengren, A. Survival trends in men and women with heart failure of ischaemic

and non-ischaemic origin: data for the period 1987-2003 from the Swedish Hospital Discharge Registry. Eur Heart J. 2009; 30(6):671-8.
4. Baumgartner, H, Bonhoeffer, P, De Groot, NM, de Haan, F, Deanfield, JE, Galie, N, et al. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). Eur Heart J. 2010; 31(23):2915-57.
5. Norozi, K, Bahlmann, J, Raab, B, Alpers, V, Arnhold, JO, Kuehne, T, et al. A prospective, randomized, double-blind, placebo controlled trial of beta-blockade in patients who have undergone surgical correction of tetralogy of Fallot. Cardiology in the young; 2007. p. 372-9.
6. van der Bom, T, Winter, MM, Bouma, BJ, Groenink, M, Vliegen, HW, Pieper, PG, et al. Effect of valsartan on systemic right ventricular function: a double-blind, randomized, placebo-controlled pilot trial. Circulation. 2013; 127(3):322-30.

Rad: E10.01
Tillstånd: Barn som föds med endast en hjärtkammare
Åtgärd: Kirurgisk behandling

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad och effekten av behandlingen är mycket god.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Knappt 10 procent av de barn som föds med medfött hjärtfel har endast en hjärtkammare, vilket innebär att det i Sverige föds knappt 100 barn årligen med detta. Dödligheten utan kirurgisk behandling är hög med överlevnad till vuxen ålder i endast cirka fem procent av fallen [1].

Majoriteten av dödsfallen inträffar under de första månaderna efter födseln. Ett stort antal undergrupper finns, med sämre kirurgiska resultat i vissa, särskilt om den vänstra kammaren är underutvecklad. Detta har medfört en viss skepsis till kirurgisk behandling av denna patientgrupp. Den kirurgiska behandlingen består vanligen i tre relativt komplicerade ingrepp, med högst risk vid det första ingreppet kort efter födseln.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

För barn som föds med endast en hjärtkammare ger kirurgisk behandling

- 71 procent (65–90 procent beroende på typ av enkammarhjärta) överlevnad till vuxen ålder (begränsat vetenskapligt underlag).

För barn som föds med endast en hjärtkammare är det vetenskapliga underlaget otillräckligt för att bedöma effekten av kirurgisk behandling på maximalt syreupptag.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår två studier, varav en är en komplett nationell uppföljning [2] och en är en översiktsstudie [3]. Slutsatserna baseras på 3 064 personer för mortalitet och 465 personer för maximalt syreupptag.

I granskningen framkom att endast en komplett nationell uppföljning av överlevnad efter kirurgisk behandling av denna patientgrupp gjorts, samtliga fall opererade i Australien 1990–2008, med endast 2 procents bortfall. En översiktsstudie har granskat resultat från totalt 2 565 patienter (överlevnad) och 465 patienter (maximalt syreupptag).

Saknas någon information i studierna?

Behandlingens effekt på livskvalitet har inte studerats.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Freedom, R. The natural and modified history of congenital heart disease. Elmsford, N.Y.: Blackwell Pub./Futura; 2004.
2. d'Udekem, Y, Xu, MY, Galati, JC, Lu, S, Iyengar, AJ, Konstantinov, IE, et al. Predictors of survival after single-ventricle palliation: the impact of right ventricular dominance. J Am Coll Cardiol. 2012; 59(13):1178-85.
3. Driscoll, DJ. Long-term results of the Fontan operation. Pediatric cardiology. 2007; 28(6):438-42.

Rad: E11.01
Tillstånd: Barn under två år med hemodynamiskt betydelsefullt hjärtfel
Åtgärd: Palivizumab som profylaktisk behandling

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	**7**	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad. Åtgärden har ingen effekt på mortalitet men minskar antalet dagar på sjukhus och behovet av syrgasbehandling.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

RS-virusinfektion (RS = respiratory syncytial virus) är en mycket vanlig orsak till behov av sjukhusvård hos små barn och i synnerhet små barn med lungsjukdom eller allvarligt medfött hjärtfel. Effektiv behandling saknas och ökad risk för död, behov av syrgasbehandling och vård i respirator gäller särskilt barn i dessa riskgrupper. Under det senaste decenniet har profylaktisk behandling med intramuskulär monoklonal antikropp (palivizumab) funnits tillgänglig. Behandlingen ges som intramuskulär injektion 15 mg/kg en gång i månaden under säsong, vanligen oktober till mars.

Läkemedelsverket har publicerat en rekommendation om profylax mot RS-virusinfektion för barn med hemodynamiskt betydelsefullt hjärtfel [1]. Socialstyrelsen och Läkemedelsverket använder sig av olika verktyg för att gradera evidens och ge rekommendationer. Socialstyrelsen evidensgraderar med hjälp av GRADE och rekommendationsgraden är en samlad bedömning av tillståndets svårighetsgrad, åtgärdens effekt och i vissa fall även kostnadseffektiviteten. Läkemedelsverkets rekommendationsgrad baseras på kvalitetsgradering av evidensen utifrån ett verktyg upprättat av Oxford-Centre for Evidence Based Medicine. De skilda verktygen gör att rekommendationsgraden i denna rekommendation numeriskt skiljer sig från den i Läkemedelsverkets läkemedelsrekommendation. Bedömningen av graden av evidens delas dock av myndigheterna.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Hos barn under två år med hemodynamiskt betydelsefullt hjärtfel ger palivizumab som profylaktisk behandling

- ingen effekt på mortalitet jämfört med placebobehandling (måttligt starkt vetenskapligt underlag)

- en relativ riskreduktion på 56 procent för antal dagar på sjukhus jämfört med placebobehandling, 57,4 jämfört med 129,0 dagar per 100 barn (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- en relativ riskreduktion på 73 procent för syrgasbehandling vid sjukhusvård jämfört med placebobehandling, 27,9 jämfört med 101,5 dagar per 100 barn (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- ingen effekt på antal dagar i respiratorvård jämfört med placebobehandling (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

Effekten är kliniskt relevant, inläggning på sjukhus i placebogruppen var 9,7 procent (63 patienter) och i behandlingsgruppen 5,3 procent (34 patienter) (relativ riskreduktion 45 procent, 95-procentigt konfidensintervall 23–67, p = 0,003). Behandlingen måste ges en gång per månad och upprepas efter eventuell hjärt-lungmaskinkirurgi under behandlingen. Antalet patienter var för litet för att tillåta subgruppsanalyser.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Inga signifikanta skillnader avseende biverkningar påvisades mellan placebo- och kontrollgrupp.

Vilka studier ingår i granskningen?

Slutsatserna baseras på en randomiserad, dubbelblind och placebo-kontrollerad studie [2] omfattande 1 287 barn som randomiserades 1:1 till behandling med palivizumab (15 mg/kg) eller placebo en gång i månaden under fem månader under RS-virussäsong (1998–2002). Uppföljningstiden var 150 dagar.

En uppdaterad litteratursökning gjordes 2015-03-09. Socialstyrelsens bedömning är att slutsatserna är oförändrade. Ny litteratur är dock tillagd i referenslistan [3].

Saknas någon information i studierna?

Ingen relevant information saknas i studien.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. RSV-infektioner – behandlingsrekommendation: Information från Läkemedelsverket 2015;26(5) www.lv.se/rsv
2. Feltes, TF, Cabalka, AK, Meissner, HC, Piazza, FM, Carlin, DA, Top, FH, Jr., et al. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. The Journal of pediatrics. 2003; 143(4):532-40.
3. Andabaka, T, Nickerson, JW, Rojas-Reyes, MX, Rueda, JD, Bacic Vrca, V, Barsic, B. Monoclonal antibody for reducing the risk of respiratory syncytial virus infection in children. Cochrane Database Syst Rev. 2013; 4:CD006602.